

Aus der Abteilung für angeborene Herzfehler / Kinderkardiologie
des Deutschen Herzzentrums Berlin
Direktor Prof. Dr. Peter E. Lange

DISSERTATION

**Einfluß der Blutviskosität
am kardiopulmonalen Bypass und
des Kreislaufstillstandes
auf
die Nierenfunktion
bei Neugeborenen, Säuglingen und
Kleinkindern
mit angeborenen Herzfehlern**

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité
der Humboldt-Universität zu Berlin

von
Max Priesemann
aus Schwerin

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. R. Felix

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. P. E. Lange
 2. Prof. Dr. med. S. K. W. Wiersbitzky
 3. Prof. Dr. med. U. Querfeld

Datum der Promotion: 08.10.2001

Zusammenfassung

Hintergrund: Das akute Nierenversagen ist eine häufige Komplikation nach einer Herzoperation bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern. Die Bedeutung der postoperativen Hämodynamik für eine Nierenschädigung ist gut bekannt, jedoch ist der Einfluß des kardiopulmonalen Bypasses und des tiefen hypothermen Kreislaufstillstandes weniger klar. Überdies gibt es Veränderungen der Blutviskosität während und nach der Herzoperation am kardiopulmonalen Bypass, welche die Nierenfunktion beeinflussen können. Aus diesem Grunde wurde der Einfluß der Blutviskosität am kardiopulmonalen Bypass und des tiefen hypothermen Kreislaufstillstandes auf die Nierenfunktion in dieser Patientengruppe untersucht.

Methode: Untersucht wurden 44 Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg, die am kardiopulmonalen Bypass operiert wurden. Von diesen erfolgte die Herzoperation bei 7 Patienten unter zusätzlicher Anwendung des tiefen hypothermen Kreislaufstillstandes. Bei allen Patienten wurden zu verschiedenen Zeitperioden Messungen zur Beschreibung der Nierenfunktion (Diurese, Kreatinin-Clearance und Gesamtprotein, Albumin, α_1 -Mikroglobulin, Transferrin, IgG, N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase im Urin) und Bestimmungen der Blut- und Plasmaviskosität, der Erythrozytenaggregation und des kolloidosmotischen Druckes durchgeführt. Beide Gruppen wurden hinsichtlich des Einflusses des Kreislaufstillstandes auf die Nierenfunktion miteinander verglichen.

Ergebnisse: Die während des kardiopulmonalen Bypasses im Zusammenhang mit einem erhöhten transglomerulären Filtrationsgradienten entstandene Polyurie und Proteinurie normalisierte sich innerhalb von 24 Stunden postoperativ. Die renale Ausscheidung von N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase und die erhöhte Natriumausscheidung zeigten zusätzlich eine tubuläre Schädigung an. Bei Hypothermie hatte die Plasmaviskosität einen deutlichen Einfluß auf die Blutviskosität, die während hypothermer Perfusion mit den im Urin gemessenen Werten von Albumin und N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase korrelierte.

Die Patienten in der Kreislaufstillstandsgruppe hatten eine längere Bypasszeit und eine niedrigere minimale Körpertemperatur im Vergleich zu den Patienten ohne Kreislaufstillstand ($p < 0,05$). Diurese und Kreatinin-Clearance zeigten keine Differenzen zwischen beiden Gruppen. Während der Reperfusion wurde in der Kreislaufstillstandsgruppe signifikant mehr Albumin renal ausgeschieden als in der Vergleichsgruppe, ebenso Albumin und N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase nach dem kardiopulmonalen Bypass ($p < 0,01$).

Schlußfolgerung: Die kardiopulmonale Bypassperfusion könnte eine Proteinurie und einen milden tubulären Schaden verursachen. Die Blutviskosität scheint dafür ein mitbestimmender Faktor zu sein und ist möglicherweise während hypothermer Perfusion wesentlich von der Plasmaviskosität abhängig. Es ist notwendig und wünschenswert anhand einer prospektiven Interventionsstudie den Einfluß der Blut- und Plasmaviskosität auf die postoperative Nierenfunktion zu untersuchen.

Der tiefe hypotherme Kreislaufstillstand kann die Empfindlichkeit der Niere für einen Ischämie-Reperfusionsschaden steigern. Obgleich die Befunde mild sind und keinen schweren ischämischen Nierenschaden anzeigen, sollte der durch den Kreislaufstillstand verursachte potentielle Nierenschaden für die Planung des chirurgischen Eingriffs bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern als zusätzliches Risiko für ein akutes Nierenversagen mit in Betracht gezogen werden.

Schlüsselwörter: angeborene Herzfehler – kardiopulmonaler Bypass – Blutviskosität – Plasmaviskosität – tiefer hypothermer Kreislaufstillstand – Nierenfunktion

Abstract

Background: Acute renal failure is a common complication after cardiopulmonary bypass in infants. Whereas it is well known that postoperative hemodynamics inflict acute renal failure, the influence of extracorporeal circulation on the kidney is less clear. Moreover, changes in blood viscosity occur during and after surgery, which may influence renal dysfunction. For this reason, the impact of blood viscosity during cardiopulmonary bypass and circulatory arrest on renal function was investigated.

Methods: 44 patients weighting less than 10 kg operated on cardiopulmonary bypass were investigated, inclusive of 7 patients who additionally underwent circulatory arrest. In all patients analyses of renal function (diuresis, creatinine clearance, urinary total protein, albumin, α_1 -microglobulin, transferrin, IgG, and N-acetyl- β -D-glucosaminidase) and determination of blood, and plasma viscosity, erythrocyte aggregation and colloid osmotic pressure were performed. Both groups were compared with regard to the impact of circulatory arrest on renal function.

Results: Polyuria and proteinuria that appeared during cardiopulmonary bypass indicated an elevated transglomerular filtration gradient, which recovered within 24 hours. The appearance of N-acetyl- β -D-glucosaminidase in the urine and elevated sodium excretion were additionally indicative of mild tubular damage. With hypothermia, plasma viscosity could had a major impact on the blood viscosity, which, during hypothermic perfusion, seemed to be related to proteinuria and N-acetyl- β -D-glucosaminidase values.

The patients of the circulatory arrest group had a longer bypass time and a lower body temperature in compare to the patients without circulatory arrest ($p < 0.05$). Diuresis and creatinine clearance revealed no differences between both groups. During reperfusion in the circulatory arrest group significantly more albumin were excreted as in the comparison group, likewise albumin and N-acetyl- β -D-glucosaminidase after cardiopulmonary bypass ($p < 0.01$).

Conclusions: Cardiopulmonary bypass perfusion could cause proteinuria and mild tubular damage. Blood viscosity may be one possible contributing factor, which in hypothermia may depend mainly on plasma viscosity. It is necessary and desirable to investigate the impact of blood, and plasma viscosity on postoperative renal function based on a prospective intervention study.

The deep hypothermic circulatory arrest can increase the sensitivity of the kidney to an ischemia-reperfusion injury. Although the findings are mild and do not indicate severe ischemic renal damage, potential renal damage by deep hypothermic circulatory arrest should be taken into account for planning surgical procedures for congenital heart disease patients with additional risks of acute renal failure.

Key words: congenital heart disease – cardiopulmonary bypass – blood viscosity – plasma viscosity – deep hypothermic circulatory arrest – renal function

Danksagung

Im Folgenden möchte ich mich bei den aufgeführten Personen für Ihre Unterstützung und die vielen wertvollen Ratschläge bei der Anfertigung dieser Dissertation bedanken.

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. Peter E. Lange, Direktor der Abteilung für angeborene Herzfehler / Kinderkardiologie des Deutschen Herzzentrums Berlin, besonders für die freundliche Überlassung des Themas danken.

Spezieller Dank gilt meinem Betreuer Dr. Sven Dittrich für die zahlreichen Diskussionen, wertvollen Hinweise und kritischen Anmerkungen zu dieser Arbeit. Aus diesen Gründen war und bin ich sehr froh, daß ich mit Dr. Sven Dittrich zusammenarbeiten konnte.

Für das Sammeln der Urin- und Blutproben und die Erhebung der Daten war ich auf die Mithilfe der Operateure, Anästhesisten, Kardiotechniker und des Pflegepersonals aus dem Operationssaal und dem Kindersaal der IPS des Deutschen Herzzentrums Berlin angewiesen. Stellvertretend hierfür möchte ich neben Prof. Dr. Roland Hetzer, Prof. Dr. Hermann Kuppe und Michael Kopitz auch Prof. Dr. Vladimir Alexi-Meskishvili, Dr. Thomas Fischer und Wolfgang Böttcher nennen.

Herrn Dr. Christian Müller und seinen Mitarbeitern vom Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie des Virchow Klinikums der Charité Berlin möchte ich für die Unterstützung bei der Auswertung der Proben danken.

Abschließend möchte ich meinen Freunden und meiner Familie, die mich während meines Studiums und während meiner Dissertationsarbeit begleitet haben, für Ihr geduldiges Zuhören und ihre aufbauende Unterstützung danken, insbesondere meinen Eltern, die mir das Studium und die Vollendung der Dissertation überhaupt ermöglichten.

Inhaltsverzeichnis	
DANKSAGUNG	5
1 FRAGESTELLUNG	9
2 EINLEITUNG	10
2.1 Operationstechniken angeborener Herzfehler	10
2.1.1 Angeborene Herzfehler	10
2.1.2 Entwicklung der Operationstechnik	10
2.2 Nierenschädigung	11
2.2.1 Bedeutung des postoperativen Nierenversagens	11
2.2.2 Inzidenz und Mortalität des akuten Nierenversagens nach Herzoperationen	12
2.2.3 Pathophysiologie und Einflußfaktoren für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens	14
2.2.4 Risikofaktoren im zeitlichen Bezug zur Herzoperation	16
2.3 Renale Durchblutung und Blutviskosität am kardiopulmonalen Bypass	19
2.3.1 Blutviskosität	20
2.3.2 Tiefer hypothermer Kreislaufstillstand	21
3 HÄMORHEOLOGIE UND NIERENFUNKTION WÄHREND DES KARDIOPULMONALEN BYPASSES	23
3.1 Material und Methode	23
3.1.1 Patientenauswahl	23
3.1.2 Ablauf der Operation mit einer Herz-Lungen-Maschine	23
3.1.3 Meßperioden	25
3.1.4 Meßparameter am kardiopulmonalen Bypass	26
3.1.5 Nierenfunktion	27
3.1.6 Rheologie	29
3.1.7 Datenverarbeitung und Statistik	31
3.2 Ergebnisse	31
3.2.1 Demographische Daten der Patienten	31
3.2.2 Nierenfunktion	32
3.2.3 Blutrheologie	37
3.2.4 Vergleich der Nierenfunktion mit demographischen und Bypassdaten	39

4	HYPOTHERMER KREISLAUFSTILLSTAND UND NIERENFUNKTION	42
4.1	Material und Methode	42
4.1.1	Patientenauswahl	42
4.1.2	Ablauf der Operation mit hypothermem Kreislaufstillstand	42
4.1.3	Messungen, Datenverarbeitung und Statistik	42
4.2	Ergebnisse	43
4.2.1	Demographische Daten der Patienten	43
4.2.2	Bypassdaten	44
4.2.3	Nierenfunktion	44
4.2.4	Blutrheologie	49
5	DISKUSSION	50
5.1	Zusammenhang von Blutviskosität und Nierenfunktion	50
5.2	Zusammenhang von hypothermem Kreislaufstillstand und Nierenfunktion	52
5.3	Kritische Studienbetrachtung	53
6	SCHLUßFOLGERUNGEN	54
7	TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNISSE	55
7.1	Tabellen	55
7.2	Abbildungen	55
	LITERATUR	56
	LEBENS LAUF	68
	ERKLÄRUNG AN EIDES STATT	69

1 Fragestellung

Ziel dieser Studie war es, Ansatzpunkte für die Verringerung eines Nierenschadens am kardiopulmonalen Bypass zu finden, um das bekannte Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens nach Herzoperation zukünftig weiter senken zu können.

Die Hypothesen waren:

1. Eine Verbesserung der Blutviskosität optimiert die Nierenperfusion und verringert die Nierenschädigung infolge des kardiopulmonalen Bypasses.
2. Eine Operation mit hypothermem Kreislaufstillstand verursacht einen zusätzlichen renalen Ischämie-Reperfusions-Schaden.

In dieser klinischen Studie wurde daher die Nierenfunktion bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern vor, während und nach einer Herzoperation am kardiopulmonalen Bypass untersucht. Die Befunde wurden einerseits mit der Blutfluidität am kardiopulmonalen Bypass in Beziehung gesetzt und andererseits zwischen Operationen mit und ohne hypothermen Kreislaufstillstand verglichen.

2 Einleitung

In der zweiten Hälfte des letzten Jahrhunderts gab es große Fortschritte in der Therapie von angeborenen Herzfehlern. Heute können auch komplexe Herzfehler bei kleinen Kindern erfolgreich operiert werden.

Derartige kardiochirurgische Eingriffe sind abhängig von der Diagnose des angeborenen Herzfehlers mit dem Risiko intra- und postoperativer Komplikationen und einer postoperativen Letalität behaftet. Eine eingeschränkte Nierenfunktion mit der maximalen Ausprägung eines akuten Nierenversagens ist häufig mit einem Multiorganversagen und einer erhöhten Letalität verbunden.

2.1 Operationstechniken angeborener Herzfehler

2.1.1 Angeborene Herzfehler

Anfang des 20. Jahrhunderts begann die moderne Ära der Kinderkardiologie, als die kanadische Ärztin Maude Abbott erstmals umfassend die Pathologie angeborener Herzfehler untersuchte und in den Jahren 1927 und 1936 publizierte [1, 2].

Herzfehler sind die häufigsten angeborenen Fehlbildungen des Menschen [3-5]. Die Prävalenz wird in verschiedenen Studien [6-10] auf 0,4 - 0,9 % geschätzt. Die Abweichungen ergeben sich aus den verschiedenen diagnostischen Methoden [11]. Die Inzidenz angeborener Herzfehler beträgt ca. 1 % der lebend geborenen Neugeborenen [12].

Bei knapp der Hälfte aller Patienten mit angeborenen Herzfehlern wird eine Herzoperation im Neugeborenen-, Säuglings- oder Kindesalter notwendig [13].

2.1.2 Entwicklung der Operationstechnik

Der erste Bericht über die Ligatur des offenen Ductus arteriosus von Gross und Hubbard von 1938 markiert zugleich den Anfang der erfolgreichen Operation angeborener Herzfehler [14]. Die erste palliative Operation bedeutender Herzfehler wurde 1945 von Blalock und Taussig angewandt. Sie bildeten einen "künstlichen Ductus arteriosus", eine Verbindung zwischen der Arteria subclavia und der Arteria pulmonalis [15]. Aber erst mit Einführung der Herz-Lungen-Maschine konnten Herzfehler durch die Operation am offenen Herzen vollständig repariert werden. Gibbon verschloß 1953 als erster einen Vorhofseptumdefekt mit Hilfe einer Herz-Lungen-Maschine [16]. Die Prognose für Kinder mit angeborenen Herzfehlern konnte dadurch entscheidend verbessert werden. Seit den ersten Operationen am offenen Herzen Anfang der 50er Jahre wurden die Möglichkeiten der Diagnose und Therapie angeborener Herzfehler durch ständige Neuerungen verbessert. Die

meisten Formen angeborener Herzfehler sind heute operativ heilbar und die Operationsmortalität ist gesunken [17]. Nachdem Herzoperationen anfangs unter palliativer Zielsetzung standen, können jetzt viele Fehlbildungen durch korrektive Eingriffe geheilt werden [18]. Diese dramatischen Fortschritte schlugen sich in einer wesentlichen Erhöhung der Langzeitüberlebensrate nieder [17-22].

Die Einführung und ständige Weiterentwicklung von Echokardiographie, transösophagealer Echokardiographie, kombiniertem Doppler und Angiographie erlauben eine genauere präoperative Diagnosestellung, die eine erfolgreichere chirurgische Korrektur begünstigt [19]. Durch die Entwicklung des Herzkatheters wurde sowohl eine präzisere Erfassung der anatomischen und pathophysiologischen Verhältnisse als auch weniger invasive Behandlungsweisen einiger Anomalien erreicht, beispielsweise durch Kombination mit der Ballondilatation [19, 23]. Durch Neuerungen und ständige Verbesserungen auf den Gebieten der Operations- und Perfusionstechnik (wie z.B. optimierte kardiopulmonale Bypasstechnik, besseres Nahtmaterial und die Möglichkeit der Herztransplantation), der Anästhesie und der Kinderintensivpflege wurde die Zielstellung erreicht, schon ab dem Neugeborenenalter eine zunehmend komplette Korrektur komplexer angeborener Herzfehler vorzunehmen [24-26].

Bedingt durch die zunehmende Komplexität der Operationen hat sich die Komplikationsrate der intra- und postoperativen Nierenschädigung jedoch kaum verändert, so daß auf diesem Gebiet weitere Anstrengungen notwendig werden, um Fortschritte zu erreichen.

2.2 Nierenschädigung

2.2.1 Bedeutung des postoperativen Nierenversagens

Das akute Nierenversagen stellt eine der wichtigsten Komplikationen nach Operationen am offenen Herzen mittels der Herz-Lungen-Maschine dar und beeinflußt die Überlebensprognose des Patienten negativ [27-29]. Des weiteren erhöht es neben anderen postoperativen Komplikationen sowohl die Liegedauer im Intensivpflegebereich als auch die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer und die Notwendigkeit häufigerer spezialisierter Nachsorge [30-33]. Die Lebensqualität der Patienten und die Entwicklung der Kinder wird dadurch ebenso beeinträchtigt, wie sich andererseits der finanzielle Aufwand erhöht.

2.2.2 Inzidenz und Mortalität des akuten Nierenversagens nach Herzoperationen

Die Inzidenz und Prognose des akuten Nierenversagens nach Herzoperationen wurde in den letzten Jahrzehnten in verschiedenen Studien untersucht [30, 32-46] und gilt sowohl bei Erwachsenen [32, 33, 39, 44] als auch bei Kindern und Säuglingen [46, 47] als bekannte und schwerwiegende Komplikation nach einer Herzoperation.

Die Angaben über die Inzidenz und Mortalität variieren abhängig von den Patientendaten, den Operationstechniken, den unterschiedlichen Kriterien für die Diagnose des akuten Nierenversagens, der Länge des untersuchten perioperativen Zeitraums und dem Stand der Wissenschaft und Technik zum Studienzeitpunkt sehr stark.

Schon im Jahre 1962 untersuchten Doberneck et al. das Vorkommen des akuten Nierenversagens nach der Operation am offenen Herzen an 1000 Kindern und Erwachsenen. Bei einem Harnstoffwert im Serum von über 25 mg/dl oder einer Hyperkaliämie ($> 5,5$ mmol/l) lag die Inzidenz bei 3 % und die Mortalität bei 87 % [40]. Abel et al. ermittelten bei 15 von 500 Patienten (3 %) ein ausgeprägtes akutes Nierenversagen nach Operation erworbener und angeborener Herzfehler, definiert durch einen Serumkreatininwert von über 5 mg/l oder die Indikation zur Dialyse, von denen keiner überlebte [35]. Die Studie von Bhat und seinen Kollegen unter Verwendung von Mess- und Patientenkriterien, die mit denen aus Abel's Studie vergleichbar waren, kam zu dem Ergebnis einer Inzidenz von 4,3 % und einer Mortalität von 66,7 % [48]. Unter Erwachsenen nach koronarer Bypass- und/oder Herzklappenoperation zeigten Corwin et al. eine siebenprozentige Inzidenz eines akuten Nierenversagens mit folgenden Kriterien: ein um 50 % erhöhtes Serumkreatinin, eine tubuläre Natriumresorptionsfraktion größer als 1 %; eine Natriumexkretion größer als 20 mmol/l und/oder ein pathologisches Urinsediment. Die Mortalität der Patienten mit akutem Nierenversagen lag bei 24 %, war jedoch unter den oligurischen (36 %) und den dialysepflichtigen Patienten (33 %) deutlich höher als bei den nonoligurischen Patienten (20 %) [30].

Auch in jüngeren Studien hat das akute Nierenversagen weiterhin Bedeutung, da durch die optimierten Behandlungsmöglichkeiten vermehrt komplexe Krankheitsbilder mit relativ hohen Komplikationsraten operativ behandelt werden konnten. In den neuesten Studien läßt sich unter Erwachsenen nach Bypass- und Klappenoperationen ein leicht positiver Trend hinsichtlich der Inzidenz und Mortalität feststellen [32, 33, 39].

Im Jahre 1999 entwickelten 8 % der selektierten Patienten nach koronarer Bypassoperation aus der Studie von Conlon et al. ein akutes Nierenversagen (definiert durch einen Serumkreatininanstieg

von mindestens 1 mg/dl über die präoperative Baseline) und 0,7 % wurden dialysepflichtig. Die Mortalitätsraten der Patienten ohne Nierenversagen, mit nicht dialysepflichtigem und mit dialysepflichtigem Nierenversagen waren 1 %, 14 % und 28 % [32]. Auch Zanardo et al. erhalten mit zunehmendem Schweregrad der postoperativen Nierenschädigung (Serumkreatinin: I. < 1,5 mg/dl; II. > 1,5 und < 2,5 mg/dl; III. > 2,5 mg/dl) eine abnehmende Inzidenz (I. 15,1 %; II. 11,4 %; III. 3,7 %) und zunehmende Mortalität (I. 0,8 %; II. 9,5 %; III. 44,4 %) unter einer Erwachsenenpopulation [44]. Ostermann et al. stellen in einem Vergleich ihrer Studie aus den Jahren 1997/1998 mit einer Studie des gleichen Hauses aus den Jahren 1989/1990 eine sinkende Anzahl erwachsener hämofiltrationspflichtiger Patienten nach Herzoperation (2,7 % → 2,0 %) und eine Abnahme deren Mortalitätsrate (82,9 % → 53,8 %) fest [33]. In einer sehr umfangreichen Studie mit 42.773 selektierten Patienten nach koronarer Bypass- und/oder Herzklappenoperation mit präoperativen Serumkreatininwerten kleiner als 3 mg/dl verschlechterte sich bei 460 Patienten (1,1 %) die Nierenfunktion innerhalb von 30 postoperativen Tagen soweit, daß sie dialysepflichtig wurden. Die Mortalität in dieser Gruppe lag bei 63,7 %. Das akute Nierenversagen war mit einer 27fach erhöhten Sterbewahrscheinlichkeit assoziiert und konnte nicht allein mit der Komorbidität erklärt werden [39].

Untersuchungen über das postoperative akute Nierenversagen bei Kindern und Säuglingen existieren, sind jedoch nicht so zahlreich. Die Inzidenz des dialysepflichtigen akuten Nierenversagens bei Kindern unter 15 Jahren war in einer Studie von Frost et al. trotz gleicher Kriterien höher als bei Patienten über 15 Jahren (Kinder: 5,6 %; Erwachsene: 2,3 %). Jedoch hatten beide Gruppen eine ähnlich hohe Mortalität (Kinder: 58 %; Erwachsene: 61 %) [34].

Chesney et al. definierten das akute Nierenversagen nach kardialen Operationen, wenn mindestens zwei der folgenden Bedingungen erfüllt waren: I. Diurese < 180 ml/m²/24 h ohne Hypovolämie; II. Natrium im Urin > 40 mmol/l; III. Proteinurie und/oder unnormales Urinsediment; IV. positiver histopathologischer Befund. Dies traf für 20 von 248 Säuglingen zu (8 %), wovon 13 verstarben (65 %) [49]. In einer weiteren Studie wurden 5,3 % der Kinder und Säuglinge dialysiert (Indikation: Oligurie ≤ 1 ml/kgKg/h, Hyperkaliämie oder Serumharnstoff > 40 mmol/l), von denen 50 % verstarben [50]. In der Studie von Picca et al. wurde postoperativ bei 61 von 2262 Kindern eine Peritonealdialyse begonnen, da bei ihnen folgende Indikationen erfüllt waren: I. Oligoanurie ≤ 1 ml/kgKg/h für über 4 h; II. Hyperhydratation; III. Elektrolytverschiebung; IV. hohes Serumkreatinin. Die Mortalität lag bei 79 % [47].

Diese Zahlen belegen die Notwendigkeit, am kardiopulmonalen Bypass alle Möglichkeiten einer Nephroprotektion zu nutzen.

2.2.3 Pathophysiologie und Einflußfaktoren für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens

Das akute Nierenversagen kann durch Störungen auf drei Ebenen entstehen: prärenal, intrarenal und postrenal [51].

2.2.3.1 Prärenal

Die Niere besitzt zwei bedeutende Regulationsmechanismen, um trotz vorkommender Blutdruckschwankungen einen gleichmäßigen glomerulären Kapillardruck und damit den glomerulären Filtrationsdruck auf einem ausreichenden und konstanten Niveau zu halten [51]:

Auf einen verminderten Blutdruck in den afferenten Arteriolen reagiert die Niere mit der Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems, um einen Abfall des renalen Blutflusses zu verhindern und einen konstanten Filtrationsdruck zu erhalten. Angiotensin II bewirkt an den efferenten Arteriolen Vasokonstriktion. Der dadurch erhöhte efferente Arterioldruck bewirkt, daß der glomeruläre Kapillardruck normal gehalten werden kann [52-56].

Eine weitere Blutdruckverminderung setzt einen anderen Regulationsmechanismus in Gang. Über einen myogenen Reflex wird der afferente Arteriolenwiderstand gesenkt, um einen Anstieg des glomerulären Kapillardruckes zu erreichen. Vorrausgesetzt, die Wirkung von Angiotensin bleibt konstant, kann die normale Höhe der glomerulären Filtration erhalten bleiben [51].

Wenn nun der Blutdruck noch weiter sinkt, versagen die beiden Regulationsmechanismen der Niere. Der glomeruläre Kapillardruck und der glomeruläre Plasmafluß sinken. Gleichzeitig wird die glomeruläre Filtrationsrate reduziert, es kommt zur Down-Regulation der Nierenfunktion und schließlich zum Nierenversagen [54, 57].

Nach Hentschel und seinen Mitarbeitern kann ein prärenales akutes Nierenversagen im Neugeborenenalter entstehen durch [58]:

I. Hypotension verursacht durch:

a) Herzfehler

1. kongestive Herzkrankheit
2. Asphyxie
3. septischer Schock
4. nekrotisierende Kolitis
5. Hypoxämie
6. maternale Hämorrhagie

7. Herzoperation

8. Hypokaliämie

b) Hypovolämie

1. neonatale Blutungen

2. Dehydratation

II. Hypoperfusion verursacht durch:

a) Vasokonstriktoren (Tolazoline)

b) Thrombosen, disseminierte intravasale Gerinnung

c) Indometazin

d) Captopril

2.2.3.2 Intrarenal

Ein intrarenaler Ischämie-Reperfusions-Schaden kann vier Mechanismen in Gang setzen, die ein Nierenversagen verursachen können [51, 54, 59]:

1. Renale Vasokonstriktion mit einer Verlagerung des renalen Blutflusses von den funktionellen kortikalen Nephronen zu den medullären Nephronen und daraus resultierender verminderter glomerulärer Filtrationsrate.
2. Tubuläre Obstruktion aufgrund eines Ödems der tubulären Zellen, verursacht durch Wassereinstrom in die Zellen nach Zellmembranschädigung.
3. Zurücksickern des Filtrates aufgrund erhöhter Permeabilität der Tubuluszellen.
4. Verminderter Filtrationskoeffizient verursacht durch Reduktion der glomerulären Permeabilität nach Veränderungen an der glomerulären Basalmembran.

Der renale Ischämie-Reperfusions-Schaden ist ein komplexer pathophysiologischer Prozess, der durch die Entstehung freier Sauerstoffradikale, Endothelin und Stickoxid in Gang gesetzt wird. Zusätzlich wird vermutet, daß aktivierte neutrophile Granulozyten eine wichtige Rolle in der Pathogenese spielen [51].

Dieser komplexe pathologische Prozeß der Entwicklung eines intrarenalen akuten Nierenversagens kann verschiedene auslösende Ursachen haben. Im Neugeborenenalter können diese folgendermaßen eingeteilt werden [58]:

I. Parenchymale Schädigung (akute tubuläre Nekrose)

- a) Nephrotoxine
- b) Hypoperfusion
- c) Asphyxie

II. Kongenitale Anomalie

- a) renale Agenesie, Hypoplasie und Dysplasie
- b) Polyzystische Nieren

III. Renale Entzündung

- a) Nephritis
- b) Pyelonephritis
- c) konnatale Infektion (Toxoplasmose, Syphilis)

IV. Vaskulär

- a) venöse/arterielle Thrombose (Dissiminierte Intravasale Gerinnung)
- b) kortikale Nekrose

V. Hämoglobinurie

2.2.3.3 Postrenal

Die postrenale Nierenschädigung durch Obstruktion der ableitenden Harnwege wird hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt und im Rahmen dieser Arbeit nicht ausführlich beschrieben [51, 60].

2.2.4 Risikofaktoren im zeitlichen Bezug zur Herzoperation

In mehreren Studien wurden verschiedene Risikofaktoren für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens nach Herzoperation unter kardiopulmonalem Bypass bei Erwachsenen [27, 35, 36, 40, 43, 44, 61] und bei Kindern und Säuglingen [46, 47, 49, 50, 62] festgestellt. Die Risikofaktoren lassen sich in ihrem zeitlichen Bezug zur Operation in prä-, intra- und postoperative Risikofaktoren unterteilen [62].

2.2.4.1 Präoperativ

Das Alter und das Gewicht spielen eine bedeutende Rolle bei der Ausprägung eines akuten Nierenversagens. In mehreren Studien wurde nachgewiesen, daß bei Erwachsenen das höhere Alter [30, 32, 36, 43, 44] und das höhere Gewicht [32] Risiken für einen postoperativen Nierenschaden sind.

Ein besonderes Risiko für die Entwicklung eines akuten Nierenversagens tragen Säuglinge und Kleinkinder [29, 46, 50, 63-65], was zum einen darin begründet liegt, daß in diesem Alter nur dringliche Operationen bei komplexen Vitien die Indikation stellen, zum anderen die Nierenfunktion noch nicht ausgereift ist [66, 67].

Wenig überraschend ist, daß die präoperative Nierenfunktion wichtig für das postoperative Ergebnis ist. Angeborene Fehlbildungen der Niere und der ableitenden Harnwege stellen ebenso wie erworbene Schädigungen einen Risikofaktor dar. Ein wichtiger Indikator für die Beurteilung der präoperativen Nierenschädigung ist das erhöhte Serumkreatinin [30, 32, 34, 36, 68], aber auch die erhöhte Konzentration von Harnstoff im Serum und eine verminderte 24-stündige Kreatinin-Clearance [35]. Zusätzlich ist die Ultraschalluntersuchung routinemäßig notwendig.

Die Nierenfunktion kann präoperativ durch radiologische Kontrastmittel [46, 69-73] oder die Gabe von nephrotoxischen Medikamenten (Antibiotika, Diuretika u. a.) beeinträchtigt sein [62, 74-76].

Da die gesunde Niere von einem Fünftel des Herzminutenvolumens versorgt wird, ist es leicht vorstellbar, wie schwer ein hämodynamisch wirksamer Herzfehler die Nierenfunktion beeinflusst, und wie sehr die Komplexität das Risiko eines Nierenversagens mitbestimmt. Verschiedene Studien stellten dieses Risiko im Erwachsenen- [27, 32, 34, 42, 44] und Kindesalter [49, 50, 62, 64, 77] heraus.

Weiterhin zählen auch respiratorische und metabolische Beeinträchtigungen zu den präoperativen Risikofaktoren [62].

2.2.4.2 Intraoperativ

Die Dauer der Operation und insbesondere die darin enthaltene Bypasszeit sind akzeptierte Risikofaktoren in Populationen mit gemischtem Alter [35, 42, 48], in Erwachsenengruppen [27, 32, 43] und bei Kindern [50, 62]. In enger Beziehung dazu steht die Art und Komplexität der Operation. Bei Erwachsenen wurde das erhöhte Risiko der Klappenoperation im Vergleich zur koronaren Bypassoperation erkannt [30, 43]. Besonders Kindern mit komplexen Herzfehlern müssen schon in einem jungen Alter größere Operationen zugemutet werden [49]. Somit sind das junge Alter und die größere Operation eng miteinander verbundene Belastungsfaktoren. Für Abel und seine Kollegen bestand bei Herzoperationen von Erwachsenen ein Risiko für eine

Nierenfunktionsverschlechterung, wenn zusätzlich unter Anwendung der Aortenklamme operiert wurde [35]. Asfour et al. konnten unter Neugeborenen die Dauer der Operation unter Aortenklamme nicht als Risikofaktor bestätigen [46].

Bei komplexeren Operationen kann es notwendig sein, unter tiefem hypothermem Kreislaufstillstand zu operieren. Es ist zur Zeit jedoch noch umstritten, ob diese Maßnahme ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen darstellt. Während Multivariantenstudien den tiefen hypothermen Kreislaufstillstand als unabhängigen Risikofaktor für eine postoperative Verschlechterung der Nierenfunktion bei Erwachsenen [44] und bei Neugeborenen [64] herausstellten, beurteilte eine andere Studie den Einsatz des tiefen hypothermen Kreislaufstillstandes aber nicht dessen Dauer als Risikofaktor für das postoperative Ergebnis [46]. Es ist also noch nicht ausreichend geklärt, ob ein akutes Nierenversagen durch die verminderte Herzfunktion oder allein durch den hypothermen Kreislaufstillstand verursacht wird.

Obwohl die primäre Bedeutung der Organperfusion für die Funktion bekannt ist, gibt es wenige klinische Untersuchungen, die den direkten Einfluß des intraoperativen Perfusionsflusses bzw. der Nierenperfusion auf die perioperative Nierenfunktion beweisen, da diese methodisch aufwendig sind. Zanardo et al. konnten unter Erwachsenen in 3 Gruppen mit unterschiedlicher postoperativer Nierenfunktion keine signifikanten Differenzen beim Fluß oder Druck des kardiopulmonalen Bypasses feststellen [44]. Auch Ranucci et al. konnten diesen Zusammenhang statistisch nicht zeigen [78]. Asfour et al. gewannen jedoch unter ihren neugeborenen Patienten den Eindruck, daß eine längere Dauer eines mittleren arteriellen Druckes unter 40 mmHg während des kardiopulmonalen Bypasses ein Risiko für einen postoperativ erhöhten Serumkreatininspiegel sein könnte. Statistisch beweisen konnten sie diesen Zusammenhang jedoch nicht [46]. Auch andere Autoren halten einen niedrigen Blutdruck während des kardiopulmonalen Bypass für ein Risiko für die Nierenfunktion [49, 68]. Schließlich gibt es eine Studie, die einen Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und dem als Maß der Nierenperfusion mittels Doppler-Sonographie gemessenen Pulsatilitäts-Index der renalen und intrarenalen Arterien zeigt [77].

Asfour zeigte einen Trend zur renalen Verschlechterung nach Operation Neugeborener unter tiefer Hypothermie [46]. Ein weiterer belastender Faktor ist die Hämoglobinämie verursacht durch Hämolyse, die während der kardiopulmonalen Bypass-Chirurgie entsteht [48, 68].

Auch die Gaben von Antibiotika [62, 74, 79], Anästhetika [80-82], myokardprotektiver Substanzen [62], Diuretika [83] und anderen vasopressiven und nephrotoxischen Medikamenten bergen Risiken in sich [62, 74, 75].

2.2.4.3 Postoperativ

Verschiedene Autoren haben das Low-Output-Syndrom als wesentlichen postoperativen Faktor festgestellt [32, 34, 78]. Die dadurch entstehende arterielle Hypotension steht in deutlicher Beziehung zum Auftreten eines Nierenschadens [27, 34]. Picca et al. demonstrierten, daß nach mindestens 12 Stunden andauernder zentralvenöser Hypertension und/oder systolischer arterieller Hypotension ein akutes Nierenversagen zehnfach häufiger auftrat. Außerdem zeigten sie in einer Multiregressionsanalyse, daß die Gaben von Dopamin ($> 15 \mu\text{g/kg/min}$), Adrenalin und Isopretanol Risikofaktoren sind [47]. Auch in anderen Studien wird der Zusammenhang eines auftretenden Nierenschadens bei Gabe von inotropen Substanzen diskutiert [46]. Diese Beziehung ist weniger direkt ursächlich, sondern sie spiegelt den therapeutischen Versuch wider, dem Low-Output-Syndrom entgegenzuwirken. Auch die Notwendigkeit des Einsatzes einer Bluttransfusion ist als Indikator für das Risiko eines postoperativen Nierenversagens zu interpretieren [78].

Weitere Risikofaktoren für das renale Outcome sind die Art und Anzahl postoperativer Komplikationen [30, 61] und das Auftreten einer Sepsis mit dissiminerter intravasaler Gerinnung [49, 62]. Asfour und seine Kollegen sahen einen Zusammenhang zwischen einer häufigeren Gabe von Antibiotika bei Neugeborenen und einer postoperativen Nierenbeeinträchtigung, was zum Einen mit den nephrotoxischen Nebenwirkungen einiger Antibiotika, zum Anderen mit dem Hinzukommen einer Infektion zusammenhängen könnte. Auch postoperativ gilt, auf die nephrotoxische Nebenwirkung einiger Medikamente zu achten.

2.3 Renale Durchblutung und Blutviskosität am kardiopulmonalen Bypass

Aus dem letzten Kapitel läßt sich folgendes zusammenfassen:

1. Die entscheidenden perioperativen Risiken für das akute Nierenversagen sind die Schädigung durch den kardiopulmonalen Bypass und die postoperativ eingeschränkte Herz-Kreislauffunktion.
2. Eine klinische Studie über den Verlauf der prä-, intra- und postoperativen Nierenfunktion im Zusammenhang mit der Operation angeborener Herzfehler unter Säuglingen war in der Literaturrecherche nicht zu finden.

Wie bereits oben erläutert, wird die Niere pathophysiologisch durch Ischämie bzw. Reperfusion und eine Entzündungsreaktion geschädigt. Daraus läßt sich erklären, warum der postoperative Nierenschaden mit zunehmender Bypassdauer größer wird. Während einige Arbeitsgruppen

versuchten, die Entzündungsreaktion zu reduzieren [84-91], wurde nur geringes Interesse für die den Blutfluß bestimmenden Eigenschaften gezeigt.

Darum sollte sich diese Arbeit auf den Einfluß der Blutviskosität und des tiefen hypothermen Kreislaufstillstandes konzentrieren.

2.3.1 Blutviskosität

Die Nierenfunktion ist in hohem Maße abhängig vom Blutfluß. Persson et al. beschrieben vier Hypothesen über die renale Autoregulation, die zur Zeit diskutiert werden [92]. Danach wird der Blutfluß reguliert durch: 1) vasodilatierende Metabolite und CO₂ bei Hypoxie, 2) myogene Regulation, 3) Gewebedruck und 4) den für die Niere spezifischen tubuloglomerulären Feedback. Besonders die myogene Reaktion zur Stabilisierung des Blutflusses als auch die tubuloglomeruläre Regulation via Macula densa haben für die Niere eine wichtige Bedeutung. Mittels des letzteren Regelkreises kann der Einfluß einer veränderten Blutviskosität auf die Nierenfunktion verdeutlicht werden [93].

Die bis heute gültige Virchow Trias aus dem 19. Jahrhundert beschreibt die drei wesentlichen Faktoren für die Kreislau ffunktion: Blutzusammensetzung, Gefäßstruktur und Blutfluß. Den größten Einfluß auf die Rheologie haben bekanntermaßen der Durchmesser und die Wandbeschaffenheit der Blutgefäße. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, den Durchmesser der Gefäße zu modifizieren, aber nur wenige, die Wandbeschaffenheit zu verändern. Viel mehr Ansatzmöglichkeiten gibt es aber zur Verbesserung der Blutrheologie. Die Viskosität des Blutes, als einer den Blutfluß bestimmenden Größe, wird durch die Anzahl und Charakteristika der Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten sowie durch die Plasmaviskosität vorgegeben [94-96].

Der Wert einer Hämodilutionsbehandlung für die Verbesserung der Organfunktion ist seit dem Altertum bekannt [94] und auch für die Neuzeit unter operativen Bedingungen an der Herz-Lungen-Maschine in einer Reihe von klinischen und experimentellen Arbeiten belegt [97-103]. Die Anwendung der Hämodilution bei Operationen unter kardiopulmonalem Bypass minimiert einerseits den Einsatz von Fremdbluttransfusionen und andererseits ist sie bei kleinen Kindern wegen der ungünstigen Relation von Primingvolumen der Herz-Lungen-Maschine zu Blutvolumen meist unvermeidbar [104].

Von besonderer Bedeutung ist jedoch, daß die Hämodilution während der Operation unter kardiopulmonalem Bypass genutzt wird, um die durch Anwendung der Hypothermie erhöhte Blutviskosität zu senken. Die Hypothermie wiederum wird häufig notwendig, um den Sauerstoffverbrauch des Organismus, aufgrund des verminderten metabolischen Stoffwechsels, zu

reduzieren und dadurch niedrigere Flußraten des kardiopulmonalen Bypasses bzw. einen zeitweiligen künstlichen Kreislaufstillstand zu ermöglichen [105].

In der Studie von Utley et al. werden die gegensätzlichen Auswirkungen von Hypothermie und Hämodilution beschrieben [106]. Die erhöhte Blutviskosität bei Hypothermie bewirkt eine Verminderung des renalen Plasmaflusses und der Clearance von freiem Wasser, sowie eine Erhöhung der Filtrationsfraktion bei einem vergrößerten Widerstand der efferenten Arteriolen im Vergleich zu den afferenten Arteriolen. Die verminderte Blutviskosität bei Hämodilution ist im Gegensatz zur Hypothermie einerseits mit einer Erhöhung des renalen Plasmaflusses, der osmolaren Clearance und der Clearance von freiem Wasser, Natrium und Kalium verbunden, andererseits mit einer Verminderung der Filtrationsfraktion bei einem reduzierten Widerstand der efferenten Arteriolen. Die glomeruläre Filtrationsrate wird von Hämodilution und Hypothermie nicht verändert.

Jüngere experimentelle Studien diskutierten den Einfluß von Blutviskosität und glomerulärem Blutfluß für die Pathogenese einer chronischen Glomerulopathie anhand lang andauernder Funktionseinschränkung [107, 108]. Die Blutflußbedingungen der Niere könnten durch die Optimierung der Viskosität wirksam verbessert werden und zu einer verbesserten Organfunktion führen [97, 109]. Eine klinische Studie, die dies belegt, fehlt jedoch bisher.

2.3.2 Tiefer hypothermer Kreislaufstillstand

Der künstliche Kreislaufstillstand bei Herzoperationen wird mit tiefer Hypothermie gekoppelt, dadurch werden Stoffwechsel und Sauerstoffverbrauch minimiert. Heute wird der tiefe hypotherme Kreislaufstillstand bei 14 - 19 °C gewöhnlich für die Rekonstruktion des Aortenbogens bei komplexen Herzfehlern, besonders beim unterbrochenen Aortenbogen und beim hypoplastischen Linksherzsyndrom, genutzt [110-113]. Durch die Anwendung des tiefen hypothermen Kreislaufstillstandes können die Kanülen des kardiopulmonalen Bypasses entfernt werden, und das Operationsfeld wird blutfrei. Bei so erreichter größerer Übersichtlichkeit werden Eingriffe dieser Art überhaupt ausführbar und komplexe Prozeduren bei sehr kleinen Neugeborenen und Säuglingen wesentlich vereinfacht [104]. Aus kardiologischer Sicht ist die primäre einzeitige Wiederherstellung eines unterbrochenen Aortenbogens und assoziierter Herzfehler mittels tiefen hypothermen Kreislaufstillstandes einer zweizeitigen Operation bei Neugeborenen vorzuziehen [114]. Andererseits beinhalten komplexe Operationen angeborener Herzfehler das Risiko eines zeitweiligen Low-Output-Syndroms und weiterer perioperativer Komplikationen.

Die meisten Studien über das Risiko bei kindlichen Herzoperationen befassen sich mit den zerebralen Auswirkungen [115-118]. Dabei ist die Dauer des hypothermen Kreislaufstillstandes von

Bedeutung: Eine Zeit von 30 Minuten bei einer Temperatur von 15 - 20 °C wird gut toleriert, jedoch beginnt das Risiko von Entwicklungsbeeinträchtigungen bei einer Dauer zwischen 45 - 60 Minuten anzusteigen und wird darüber hinaus signifikant [104].

Gerade die beschriebene Gruppe von Hochrisikopatienten wird von jeder Verbesserung in der perioperativen Versorgung profitieren. Aus diesen Gründen besteht großer Bedarf, die Frage nach den renalen Auswirkungen des tiefen hypothermen Kreislaufstillstandes zu beantworten.

3 Hämorheologie und Nierenfunktion während des kardiopulmonalen Bypasses

3.1 Material und Methode

3.1.1 *Patientenauswahl*

Im Rahmen der Studie wurden von März bis Dezember 1997 Säuglinge mit einem Gewicht unter 10 kg Gewicht untersucht, die aufeinanderfolgend mit Hilfe des kardiopulmonalen Bypasses an angeborenen Herzfehlern operiert wurden.

Bei allen Patienten wurde mittels einer Ultraschalluntersuchung der Nieren und der harnableitenden Organe sowie einer routinemäßigen Bestimmung des Kreatinins im Serum eine Nierenerkrankung ausgeschlossen. Im Studienzeitraum wurden aus diesem Grunde oder wegen fehlender Daten zehn Patienten nicht in die Studie eingeschlossen.

3.1.2 *Ablauf der Operation mit einer Herz-Lungen-Maschine*

3.1.2.1 Anästhesie

Die Patienten wurden 30 Minuten vor der Operation mit Midazolam (0,5 mg/kg p.o.) prämediziert. Die Anästhesie wurde mit Midazolam (0,2 mg/kg i.v.), Sufentanyl (1 µg/kg i.v.) und Pancuronium (0,1 mg/kg i.v.) begonnen. Alle Patienten wurden mit einem Endotrachealtubus intubiert und erhielten einen zentralen Venenkatheter, einen Arterienkatheter und einen Blasenkatheter. Die Anästhesie wurde durch kontinuierliche Infusion von Sufentanyl (1 - 2 µg/kg/h i.v.), den Einsatz eines Inhalationsagens vor dem kardiopulmonalen Bypass und eine weitere Dosis Midazolam während und nach dem kardiopulmonalen Bypass geführt.

Maschinell beatmet wurde mit einem CATO-Ventilator (Dräger, Lübeck, Deutschland). Prednison (30 mg/kg i.v.) und Mannitol (0,5 g/kg i.v.) wurden vor Beginn des kardiopulmonalen Bypasses gegeben. In der Abkühl- und Aufwärmphase erhielten alle Patienten eine kontinuierliche Infusion von Nitroprussid (0,1 – 5 µg/kg/min). Nach dem kardiopulmonalen Bypass und der modifizierten Ultrafiltration (50 ml/kg) wurde die nötige Menge Protamin durch HEPCON HMS (Medtronic, Düsseldorf, Deutschland) errechnet und verabreicht.

3.1.2.2 Kardiotechnik

Der Kreislauf der Herz-Lungen-Maschine bestand aus folgenden Teilen:

- ein Microporous Polypropylene Membrane Oxygenator, ausgewählt je nach Größe des Patienten und den gewünschten Flußraten (Safe Micro, Polystan, Vaerlose, Dänemark; Lilliput D-701, D-902, Dideco/Sorin, Mirandola, Italien),
- ein arterieller Filter (D 736, 40 µm; Dideco, Mirandola, Italien),
- eine arterielle nonpulsatile Rollerpumpe (Stöckert, München, Deutschland) mit Silicon-Schläuchen,
- Schlauchsysteme aus medizinischem Polyvinylchlorid.

Die Füllung der Herz-Lungen-Maschine vor dem Anschluß an die großen Gefäße des Patienten, Priming genannt, wurde mit einem Primingvolumen von 350 – 550 ml durchgeführt. Dieses bestand aus isotoner Elektrolytlösung und wurde teilweise durch 120 ml humane Plasmakonserven und durch 50 ml Albumin (20 %) ersetzt. Um einen kalkulierten Hämatokrit von 15 % zu erhalten, wurden 100 - 300 ml Erythrozytenkonzentrat dazugegeben. Wenn notwendig, wurde mit Natriumbikarbonat (8,4 %) abgepuffert. Bei einem Patienten im Alter von 9,2 Monaten mit höherem Hämatokrit wurde das Priming ohne Spenderblut durchgeführt. Die Gerinnung wurde durch eine Gabe von Heparin als Bolus auf eine aktivierte Gerinnungszeit von länger als 480s gesenkt. Vor Beginn des Bypasses erfolgte eine Filterung (R3802, 0,2 µm; Pall Biomedical, Dreieich, Deutschland).

Nach der Narkoseeinleitung wurde der Thorax eröffnet und das Herz freipräpariert. Dann konnten die Kanülen des kardiopulmonalen Bypasses in die Hohlvenen und die Aorta gelegt und die Herz-Lungen-Maschine angefahren werden. In den ersten 15 - 20 Minuten wurde die Körpertemperatur des Kindes auf das für die Operation vorgesehene Niveau abgesenkt. Der arterielle Kohlendioxiddruck wurde während des hypothermen kardiopulmonalen Bypasses bei 35 - 45 mmHg gehalten.

Nachdem die Aorta abgeklemmt worden war, konnte mit der Kardioplegie begonnen werden. Die Kardioplegie ist ein künstlich induzierter reversibler Herzstillstand, um den chirurgischen Eingriff am offenen Herzen mit einem möglichst übersichtlichen Operationsfeld zu ermöglichen. Hypothermie bietet durch einen verminderten Verbrauch von Sauerstoff eine Möglichkeit zum Schutz des Myokards vor ischämischen Schäden, wie Bigelow et al. 1950 erstmals erkannten [119]. Melrose et al. induzierten mittels einer Injektion von Kalium einen elektromechanischen Herzstillstand, der die Operation an einem nicht schlagenden Herzen ermöglichte [120]. Unter Hypothermie und/oder unter Verwendung verschiedener myokardprotektiver Lösungen kann die,

bei normaler Körpertemperatur sehr kurze, tolerierbare Ischämiezeit wesentlich verlängert werden [121].

Für die Kardioplegie wurden 100 ml Kardioplegielösung (Cardioplegin-N von Köhler Chemie, Alsbach-Hähnlein, Deutschland), Mg-Aspartate-Procaïn-Lösung (Kirsch) sowie nachfolgend Hamburg-Eppendorf Kolloidale Lösung (Fresenius, Bad Homburg, Deutschland) mit Magnesium und Procaïn als kardioplegisch wirksame Agenzien infundiert. Danach konnte mit der eigentlichen Operation am offenen Herzen begonnen werden. Die kolloidale Kardioplegielösung wurde während der Operation alle 20 - 30 min reinfundiert. Bei drei Patienten wurde der kardiopulmonale Bypass ohne Abklemmung der Aorta durchgeführt.

Die systemische Wiedererwärmung auf physiologische Werte wurde kurz vor der Öffnung der Aorta begonnen. Nach der Öffnung der Aorta wurde der Körper weiter erwärmt. Das Herz wurde wieder perfundiert und begann zu schlagen. Traten keine Komplikationen auf, die den weiteren Betrieb der Herz-Lungen-Maschine erfordert hätten bzw. wurden diese überwunden, konnte von der Herz-Lungen-Maschine abgegangen werden.

Nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses wurde die modifizierte Ultrafiltration gemäß der Methode von Naik und Elliott durchgeführt, um die Zusammensetzung des Blutes wieder zu normalisieren und Ödemen vorzubeugen [122]. Dabei wurde die Aortenkanüle noch in situ belassen und das Blut aus der Aorta durch einen Hämokonzentrator (DHF 02, Dideco, Italien) konzentriert und oxygeniert in den rechten Vorhof infundiert. Um eine ungewollte Temperatursenkung besonders bei Neugeborenen und kleinen Kindern zu verhindern, wurde das Blut in einem "Hot-Line" Transfusionskatheter (Smith Industries, Rockland, USA) erwärmt und perfundiert.

Die letzte Phase der Operation diente der Blutstillung und dem Verschluss des Thorax.

3.1.3 Meßperioden

Im Verlauf dieser Operationen bestimmten wir 5 verschiedene Urinsammelphasen und dazugehörige Blutproben. Durchgeführt wurden hämodynamische, renale und rheologische Untersuchungen: die Kreatinin-Clearance, die Viskosität, die Erythrozytenaggregation, der Hämatokrit, der Hämoglobingehalt, die Konzentrationen von Natrium und Kalium, der kolloidosmotische Druck und dem Monitor System (Maquette, Milwaukee, USA) entnommene hämodynamische Meßwerte.

Die Meßperioden wurden folgendermaßen definiert:

- | | | |
|-----------------------|---|----------------------------------|
| <u>1. Meßperiode:</u> | Narkoseeinleitung | ⇒ Start der Herz-Lungen-Maschine |
| <u>2. Meßperiode:</u> | Start der Herz-Lungen-Maschine
(Aortenklammphase / hypotherme Perfusion) | ⇒ Öffnung der Aortenklamme* |
| <u>3. Meßperiode:</u> | Ende der Aortenklammzeit
(Reperusionsphase) | ⇒ Stop der Herz-Lungen-Maschine |
| <u>4. Meßperiode:</u> | Stop der Herz-Lungen-Maschine | ⇒ 4 Stunden postoperativ |
| <u>5. Meßperiode:</u> | 18 Stunden postoperativ | ⇒ 24 Stunden postoperativ |

* Bei 3 Patienten, die ohne Aortenklamme operiert wurden, endete die Periode mit der eigentlichen kardiovaskulären Korrektur.

3.1.4 Meßparameter am kardiopulmonalen Bypass

Zur Charakterisierung der Herz-Lungen-Maschine verwanden wir die gesamte Perfusionszeit bzw. die Bypasszeit, den Perfusionsfluß, die minimale rektal gemessene Körpertemperatur, das Priming und die Kardioplegie.

Die *Perfusionszeit* umfaßt die Zeit, während der die Herz-Lungen-Maschine, durch die Kanülen mit den Hohlvenen und der Aorta verbunden, die Funktion des Herzens und der Lunge unterstützt bzw. ersetzt.

Während des kardiopulmonalen Bypasses wurde ein *Fluß* von annähernd 3 l/min/m² vom Kardiotechniker an der Herz-Lungen-Maschine vorgegeben. Kontrolliert wurde der Fluß durch Online-Messung der venösen Oxyhämoglobinsättigung und der Blutgaswerte. Er wurde nur zeitweise bei vermindertem venösem Rückfluß und auf Wunsch des Chirurgen reduziert. Während der Aufwärmphase waren höhere Flußraten notwendig, um dem erhöhtem Stoffwechsel nachzukommen.

Nach Erreichen des vollen Flusses des kardiopulmonalen Bypasses bis zum Beginn der Reduzierung des Flusses zum Ende des kardiopulmonalen Bypasses wurde der Fluß alle 5 Minuten ermittelt. Daraus wurde dann der mittlere Fluß einer Meßperiode bzw. der gesamten Bypasszeit für jeden einzelnen Patienten berechnet. Diese Werte wurden für die statistische Auswertung verwendet und entsprechend dargestellt (siehe Kapitel 5.1.7 Datenverarbeitung und Statistik).

Die *Temperatur* wird während der Operation durch einen rektalen Sensor fortlaufend gemessen. In die Studie floß als Parameter die minimale Körperkerntemperatur ein.

3.1.5 Nierenfunktion

Die Nierenfunktion wurde zu verschiedenen Zeiten mittels der Diurese, der Kreatinin-Clearance und der Protein- und Eiweißanalyse beurteilt. Die angegebenen Referenzwerte und Formeln sind den einschlägigen Büchern entnommen, sofern nicht gesondert angegeben.

3.1.5.1 Diurese

In den verschiedenen Meßperioden wurde der Urin von einem Dauerkatheter gesammelt. Die Diurese wurde nach folgender Formel berechnet:

$$D = \frac{V_U}{t} \quad [ml / min] \quad \begin{array}{l} V_U = \text{Urinvolumen [ml]} \\ t = \text{Sammelzeit [min]} \end{array}$$

3.1.5.2 Kreatinin-Clearance

Um die glomeruläre Filtrationsrate zu beschreiben ermittelten wir die Kreatinin-Clearance. Sie ist zwar im Vergleich zur Inulin-Clearance weniger genau, dafür aber weniger invasiv.

Die Kreatinin-Clearance wird durch folgende Standardformel [42] berechnet:

$$C = \frac{V_U \cdot Krea_U}{Krea_{Pl} \cdot t} \quad [ml / min] \quad \begin{array}{l} V_U = \text{Urinvolumen [ml]} \\ Krea_U = \text{Kreatinin im Urin [mg]} \\ Krea_{Pl} = \text{Kreatinin im Plasma [mg]} \\ t = \text{Sammeldauer [min]} \end{array}$$

Kreatinin und Harnstoff wurden mit dem Hitachi 917[®]-Analysator (Hitachi Scientific Instruments, Tokyo, Japan) unter Verwendung kommerzieller Testproben (Boehringer, Mannheim, Deutschland) bestimmt. Dabei wird ein genau dosiertes Probenvolumen in ein modifiziertes Jaffé-Reagens pipettiert, das sich in der Meßkammer befindet. Gemessen wird die Geschwindigkeit des Extinktionsanstiegs aufgrund der Bildung eines alkalischen Kreatininpikrat-Komplexes. Die Geschwindigkeit der Farbkomplexbildung ist der Kreatininkonzentration der Probe direkt proportional.

3.1.5.3 Eiweiße und Enzyme im Urin

Im Urin wurde das Gesamteiweiß, Albumin, α_1 -Mikroglobulin, Transferrin, Immunglobulin G und die Enzymaktivität der N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase analysiert und im Verhältnis zum ausgeschiedenen Kreatinin ausgedrückt, wie von Dittrich et al. beschrieben [123].

Aus dem Überstand der bei 3000 U/min für 10 Minuten zentrifugierten Urinproben wurden Proteinmessungen mittels des Hitachi 911[®] - Analysator (Hitachi Scientific Instruments, Tokyo,

Japan) durchgeführt, die Bestimmung der Aktivität der N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase erfolgte mittels des COBAS MIRA (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland).

3.1.5.3.1 *Gesamtprotein und Albumin*

Die Menge an Gesamtprotein ist ein relativ grober Parameter, da er relativ großen physiologischen Schwankungen ausgesetzt ist. Als pathologisch gilt bei Kindern ein Gesamtprotein von mehr als $170 \text{ mg} \cdot \text{g}_{\text{Krea}}^{-1}$ im Urin [124].

Das Gesamtprotein wird zum größten Teil von Albumin gebildet. Der Nachweis von Albumin im Urin wurde als Ausdruck eines glomerulären Nierenschadens gewertet. Albumin ist ein Protein von 66 Kilodalton, das normal nur in geringem Maße glomerulär filtriert und dann tubulär fast vollständig reabsorbiert wird. Bei gesunden Kindern liegt die Albuminkonzentration im Urin unter $6 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$ bzw. $35 \text{ mg} \cdot \text{g}_{\text{Krea}}^{-1}$. Eine erhöhte Albuminurie weist auf eine erhöhte glomeruläre Filtration und/oder verminderte tubuläre Reabsorption hin. Da Albumin im Vergleich zu anderen normal nicht filtrierten Proteinen klein ist, kann eine isoliert auftretende Albuminurie als Marker für einen geringfügigen glomerulären Schaden angesehen werden [124].

3.1.5.3.2 *α_1 -Mikroglobulin, Transferrin und Immunglobulin G*

Das α_1 -Mikroglobulin ist ein niedermolekulares Protein mit 26 - 33 Kilodalton, das frei glomerulär filtriert und tubulär fast vollständig reabsorbiert wird. Die physiologische Ausscheidung beträgt weniger als $11 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$ bzw. $16 \text{ mg} \cdot \text{g}_{\text{Krea}}^{-1}$. Eine höhere Ausscheidung von α_1 -Mikroglobulin weist auf einen Tubulusschaden hin [124].

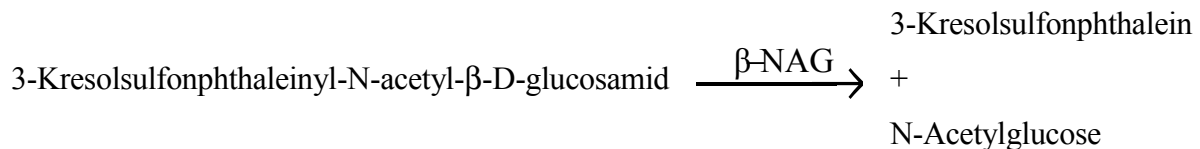
Von Transferrin wird pro Tag weniger als $0,7 \text{ mg} \cdot \text{g}_{\text{Krea}}^{-1}$ und von Immunglobulin G weniger als $1 \text{ mg} \cdot \text{g}_{\text{Krea}}^{-1}$ ausgeschieden. Transferrin gehört zu den Mikroglobulinen, die physiologisch glomerulär filtriert werden und bei einer tubulären Schädigung nicht vollständig reabsorbiert werden. Während die isolierte Ausscheidung von Mikroglobulinen, wie α_1 -Mikroglobulin und Transferrin, im Urin ein Zeichen für eine selektive Proteinurie darstellt, bedeutet eine nicht-selektive Proteinurie bei einer hohen Clearance von Immunglobulin G, mit einer großen Molekülgröße, ein Vorhandensein eines glomerulären Schadens [124].

3.1.5.3.3 *N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase*

Der Nachweis von Aktivität der N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase im Urin, einem im tubulären Bürstensaum lokalisierten Enzym, ist ein Marker für eine tubuläre Nierenschädigung. Eine tubuläre Schädigung kann nicht nur an einer verminderten tubulären Reabsorption von ungehindert glomerulär filtrierten Mikroglobulinen erkannt werden, sondern auch an einer vermehrten tubulären

Sekretion von Proteinen und Enzymen, wie N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase. Als pathologisch wird eine N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase im Urin von mehr als $11 \text{ U} \cdot \text{g}_{\text{Krea}}^{-1}$ angesehen [124].

Der Überstand der bei 3000 U/min in 10 min zentrifugierten Urinproben wurde in einem COBAS MIRA - Meßgerät mit einer Test - Kombination von Boehringer Mannheim Biochemica gemessen. Dabei wird 3-Kresolsulfonphthaleinyl-N-acetyl- β -D-glucosamid, ein Natriumsalz, durch N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase hydrolysiert. 3-Kresolsulfonphthalein (3-Kresolpurpur) wird freigesetzt und bei 580 nm photometrisch bestimmt.



(β -NAG = N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase)

3.1.5.4 Elektrolyte

Die Elektrolyte (Natrium, Kalium) sowie die Blutgase wurden nach der nicht temperaturkorrigierten alpha-stat Methode gemessen (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Eine vermehrte Ausscheidung von Natrium spricht für eine verminderte tubuläre Reabsorption.

3.1.6 Rheologie

Die Rheologie wurde in den verschiedenen Meßperioden mittels der Vollblut- und Plasmaviskosität, der Erythrozytenaggregation, des Hämatokrit- und Hämoglobinwertes beurteilt. Der kolloidosmotische Druck wurde ebenfalls bemessen. Die angegebenen Referenzwerte und Formeln sind den einschlägigen Büchern entnommen, sofern nicht gesondert angegeben.

3.1.6.1 Vollblut- und Plasmaviskosität

Die Blutfließeigenschaften wurden als Vollblut- und Plasmaviskosität in den 4 verschiedenen Meßperioden gemessen.

Die Messungen wurden in einem Kegel-Platten-Viskosimeter (Wells-Brookfield, Massachusetts, USA) durchgeführt. Das Kegel-Platten-Viskosimeter besteht aus einem rotierenden Kegel in einer mit der Testflüssigkeit gefüllten Kammer. Bei der Rotation entsteht durch die Anwesenheit der Flüssigkeit zwischen Kegel und Platte ein Widerstand. Das Viskosimeter mißt das durch den Widerstand auftretende Drehmoment. Dieses Drehmoment ist proportional zu der Schubspannung (τ). Mit Hilfe der Geometrie des Kegels läßt sich dieses Drehmoment in absolute Centipoise-Einheiten [$1 \text{ CPS} = 1 \text{ mPa} \cdot \text{s}$] umrechnen. Folgende geometrische Zusammenhänge bestehen beim verwendeten Kegel-Platten-Viskosimeter von Wells-Brookfield:

Der Kegel mit dem Radius $r = 2,4 \text{ cm}$ rotiert senkrecht zu der Kammerplatte auf der sich die Flüssigkeit befindet. Er hat im Zentrum Kontakt zur Platte. Der Winkel des Kegels zur Platte beträgt $\theta = 4^\circ$. Die Schergeschwindigkeit steht im Zusammenhang zur Rotationsgeschwindigkeit (ω [rad/s]), dem Abstand des Kegelrandes zur Platte (c [cm]) und dem Kegelradius (r [cm]). Es gelten:

Schubspannung:
$$\tau = \frac{T}{\frac{2}{3}\pi \cdot r^3} \quad \left[\text{dyne} \cdot \text{s} / \text{cm}^2 \right] \quad \begin{aligned} \text{dyne} &= \text{cm} \cdot \text{g} \cdot \text{s}^{-1} \\ T &= [\%] \text{ des Gesamtdrehmoments} \\ &\quad [\text{dyne} \cdot \text{cm}] \end{aligned}$$

Schergeschwindigkeit:
$$D = \frac{\omega}{\sin \theta} \quad \left[\text{s}^{-1} \right]$$

Viskosität:
$$\eta = \frac{\tau \cdot 100}{D} \quad [\text{CPS}]$$

Vor jeder Meßreihe wurde das Viskosimeter bei 25°C mit 0,5 ml Standardflüssigkeit (Wells-Brookfield, Massachusetts, USA) equilibriert. Nach gründlicher Reinigung wurden die einzelnen Proben bei der jeweilig zum Zeitpunkt der Blutentnahme ermittelten zentralen Körpertemperatur gemessen. Die mit Kalium-EDTA antikoagulierten Blutproben wurden bei 8°C aufbewahrt und innerhalb von 5 Stunden gemessen. Direkt nach dem Durchmischen der Blutprobe wurden davon 0,5 ml in das Gerät gegeben. Die Messung erfolgte bei Schergeschwindigkeiten von 225 s^{-1} und $11,5 \text{ s}^{-1}$, da angenommen wird, daß unter physiologischen Umständen in der Aorta eine Schergeschwindigkeit von etwa 225 s^{-1} und in Arteriolen und Venolen von etwa $11,5 \text{ s}^{-1}$ vorherrschen [125]. Danach wurde die Blutprobe bei 3000 U/min für etwa 10 min zentrifugiert. Vom Plasma wurde wiederum eine Viskositätsmessung durchgeführt.

3.1.6.2 Erythrozytenaggregation

Die Bestimmung der Erythrozytenaggregation wurde mit dem Myrenne Aggregometer MA1 (Myrenne GmbH, Roetgen, Deutschland) durchgeführt. Es besteht aus einem Kegel-Platten-Aggregometer, welches bei maximaler Präzision nur eine kleine Probe benötigt, und einem Photometer, welches das Ausmaß der Erythrozytenaggregation nach der Dispersion der Blutprobe mit hohen Scherkräften mißt [126].

Das Kegel-Platten-Aggregometer besteht aus einem transparenten rotierenden Kegel mit einem Kegelwinkel von 2° und einer transparenten Deckplatte. Ein Teil der Blutprobe (20 ml) wird auf den Kegel pipettiert und mit der Deckplatte verschlossen. Bei der Rotation des Kegels wirken auf die Blutprobe Scherkräfte, die das Blut desaggregieren. Ein einheitlicher Schergrad von 600/s im Probenvolumen bewirkt eine hydrodynamische Dispersion der Aggregate. Nachdem die Rotation

plötzlich stoppt, formen sich Aggregate aus Erythrozyten, und die Lichttransmission steigt. Die Aggregatbildung wird bei Stillstand (0 s^{-1}) gemessen. Die optischen Effekte der Aggregatbildung, die als eine Funktion der Zeit registriert werden, zeigen einen Anstieg der Lichttransmission. Berechnet wurde die Fläche unter der Kurve in den ersten 5 Sekunden. Nach Schmid-Schönbein et. al. wird dieser Parameter als Ausmaß der Aggregation bezeichnet [126]. Werte von 0 bis 100 sind möglich, wobei hohe Werte eine starke Erythrozytenaggregation angeben.

3.1.6.3 Hämatokrit, Hämoglobin und kolloidosmotischer Druck

Hämatokrit und Hämoglobin wurden gemessen mit einem Coulter Counter Model Celldyn 3500® (Abbott, Illinois, USA).

Der kolloidosmotische Druck wurde mit dem Onkometer 923 (BMT, München, Deutschland) gemessen.

3.1.7 Datenverarbeitung und Statistik

Die Ergebnisse wurden tabellarisch als Median, mit minimalen und maximalen Werten und für die graphischen Präsentationen als Mittelwert \pm SEM dargestellt.

Statistische Analysen wurden mittels nichtparametrischer Methoden durchgeführt: Dem Mann-Whitney-U-Test für ungepaarte Werte, dem Wilcoxon-Test für gepaarte Werte und dem Fisher-Exakt-Test zum Gruppenvergleich von numerischen Variablen. Ein Spearman Korrelationskoeffizient $r > 0,5$ wurde bei einer Signifikanz von $p < 0,05$ als Korrelation zwischen 2 verschiedenen Parametern interpretiert. Für die Analysen wurde das Statistical Package of Social Analyses (SPSS) verwendet.

Die Daten wurden unter Verwendung der Software von Microsoft Office für Windows SR-2 dargestellt.

3.2 Ergebnisse

3.2.1 Demographische Daten der Patienten

Es wurden 37 Patienten mit einem Gewicht unter 10 kg, die an angeborenen Herzfehlern mittels kardiopulmonalem Bypass operiert wurden, in die Studie eingeschlossen (Tabellen 1.1 und 1.2). Alle Patienten überlebten die Operation.

Bei 2 Patienten konnten während der Reperusionszeit keine Urinalysen vorgenommen werden, da diese Meßperiode zu kurz war. Bei 3 weiteren konnten in der Reperusionszeit nicht alle Urinalysen durchgeführt werden, da die Probenmenge nicht ausreichte. In der Meßperiode direkt

postoperativ konnte bei 3 Patienten wegen zu geringer Probenmenge kein kolloidosmotischer Druck gemessen werden. In der letzten Meßperiode 24 Stunden postoperativ fehlten bei 8 Patienten die Urinalysen, da sie bereits keinen Dauerkatheter mehr hatten.

Tabelle 1.1: Daten der Patienten und des kardiopulmonalen Bypasses

Alter (Monate)	3,4	(0,2 – 17,0)
Körpergewicht (kg)	4,4	(2,6 – 9,9)
Bypasszeit (min)	106	(44 – 479)
Aortenklemmzeit* (min)	59	(17 – 121)
Rektale Körpertemperatur in der Aortenklemmperiode (°C)	31,3	(18,0 – 36,7)
Blutfluß des CPB (ml/min/kg)	189	(115 – 277)

Tabelle 1.1:

n = 37. CPB = kardiopulmonaler Bypass.

* Drei Patienten wurden ohne Aortenklemme operiert.

Die Daten sind als Median (Minimum - Maximum) angegeben.

Tabelle 1.2: Operationsdaten

Diagnosen	Patientenanzahl	Art der Operation
Ventrikelseptumdefekt und/oder Vorhofseptumdefekt	14	Korrektur
Atrioventrikulärer Septumdefekt	6	Korrektur
Transposition der großen Arterien	6	Arterial Switch
Fallot-Tetralogie	2	Korrektur
Pulmonalatresie	5	Glenn-Anastomose (n = 3), Korrektur (n = 2)
Bland-White-Garland Syndrom	2	Korrektur
Truncus arteriosus communis	1	Korrektur
Aortenstenose	1	Kommissurotomie

3.2.2 Nierenfunktion

Verglichen mit der Einleitungsperiode der Operation stieg die Diurese während der Perfusion des kardiopulmonalen Bypasses an und blieb innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ erhöht (Abbildung 1.1). Die Kreatinin-Clearance war zum Beginn des kardiopulmonalen Bypasses erhöht

und sank danach bis unter präoperative Werte. Sie blieb innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ noch reduziert (Abbildung 1.1).

Eine glomeruläre Funktionsänderung, erkennbar an erhöhter Protein- und Albuminausscheidung, wie auch an der Ausscheidung von Immunglobulin G, zeigte sich während der Reperfusionsperiode des kardiopulmonalen Bypasses und in den ersten 4 Stunden postoperativ. Sie war 24 Stunden postoperativ bei keinem der Patienten ohne Anurie festzustellen (Tabelle 1.3; Abbildung 1.1).

Eine tubuläre Funktionsänderung, erkennbar an erhöhter Enzymaktivität von N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase im Urin, die erhöhte renale Ausscheidung von α_1 -Mikroglobulin und Transferrin und einer erhöhten renalen Natriumausscheidung, wurde in der Reperfusionsperiode des kardiopulmonalen Bypasses und in den ersten postoperativen Stunden offensichtlich. Sie normalisierte sich jedoch innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ (Tabelle 1.3; Abbildung 1.1). Zum Ende des kardiopulmonalen Bypasses war kein Patient anurisch. Drei Patienten entwickelten in den folgenden 24 Stunden ein akutes Nierenversagen mit Oligurie oder Anurie und konnten deshalb in die Analyse der letzten Sammelperiode 24 Stunden postoperativ nicht eingeschlossen werden.

Ein Tenckhoff-Peritonealkatheter wurde 11 Patienten (29,7 %) implantiert, einschließlich 4 von 5 Patienten, die in der Meßperiode direkt nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses eine pathologische Albuminurie erkennen ließen. In der 24-stündigen Urinanalyse war keine Differenz zwischen Patienten mit oder ohne Peritonealdialyse zu finden.

Zum Ende des kardiopulmonalen Bypasses war kein Patient anurisch. Drei Patienten entwickelten in den folgenden 24 Stunden ein akutes Nierenversagen mit Oligurie oder Anurie und konnten deshalb in die Analyse der letzten Sammelperiode 24 Stunden postoperativ nicht eingeschlossen werden.

Ein Tenckhoff-Peritonealkatheter wurde 11 Patienten (29,7 %) implantiert, einschließlich 4 von 5 Patienten, die in der Meßperiode direkt nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses eine pathologische Albuminurie erkennen ließen. In der 24-stündigen Urinanalyse war keine Differenz zwischen Patienten mit oder ohne Peritonealdialyse zu finden.

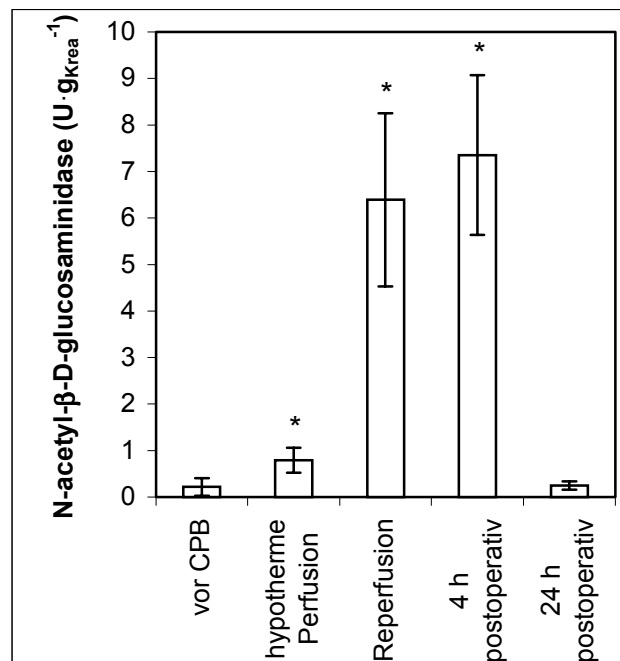
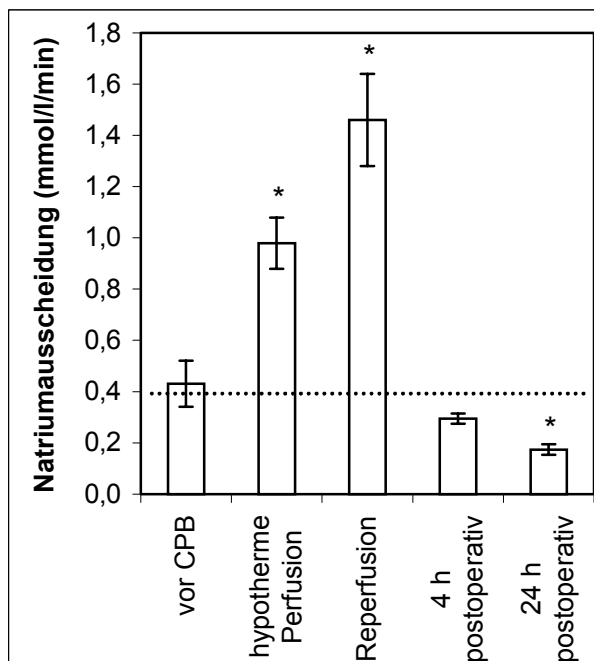
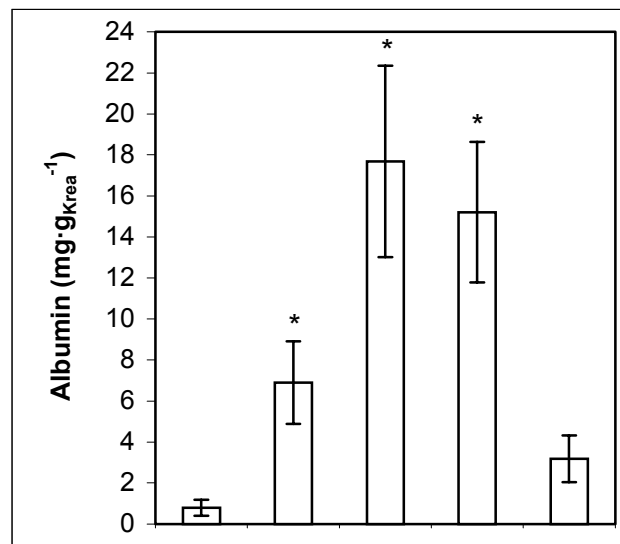
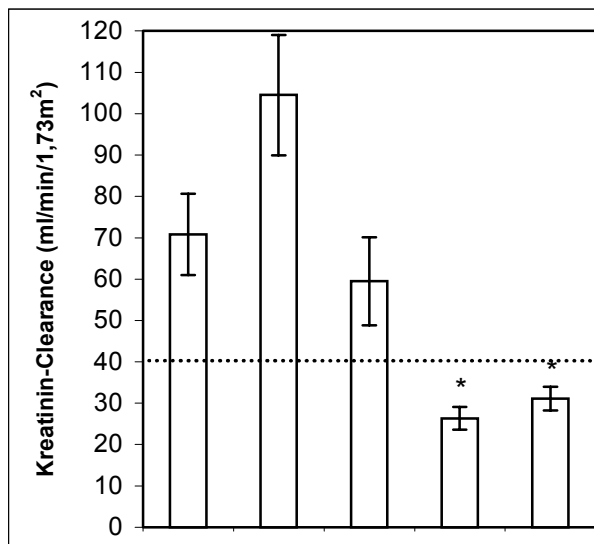
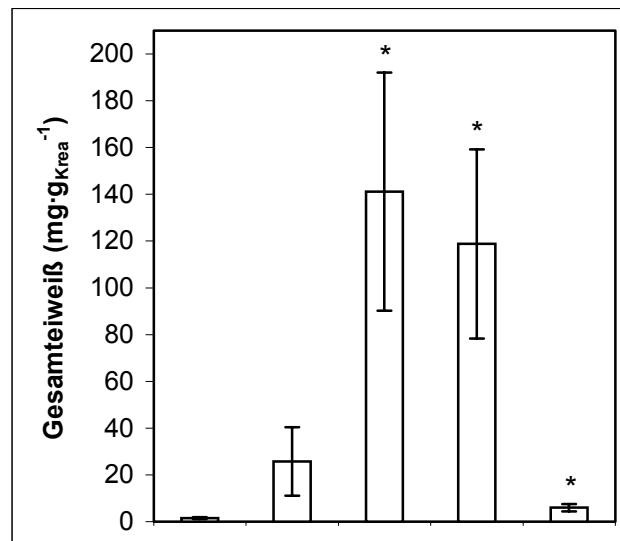
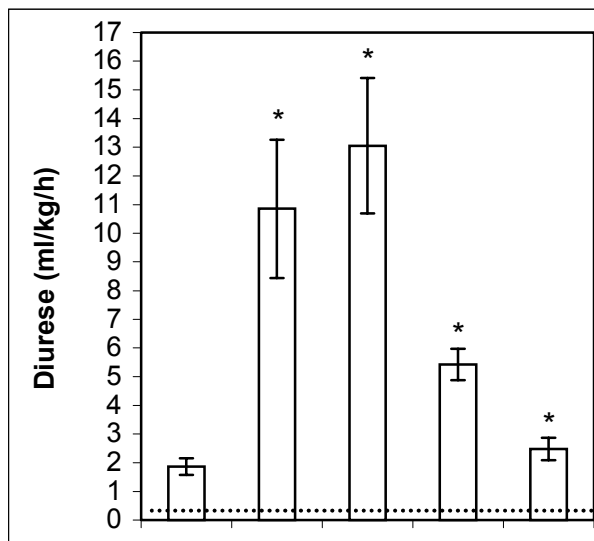


Abbildung 1.1: Nierenfunktion während des kardiopulmonalen Bypasses

CPB = kardiopulmonaler Bypass. * $p < 0,05$ im Vergleich zur ersten Säule. Die Daten sind als Mittelwerte \pm SEM dargestellt. Die gestrichelten, horizontalen Linien geben den unteren Referenzbereich an.

Die Säulen repräsentieren die Analysen der intra- und postoperativen Sammelperioden während des kardiopulmonalen Bypasses. Polyurie und erhöhte Natriumausscheidung treten schon während der extrakorporalen Perfusion auf (linksseitige Diagramme), dagegen zeigen sich eine Proteinurie und eine tubuläre Funktionsstörung erst in der letzten Periode des kardiopulmonalen Bypasses (rechtsseitige Diagramme). Die Kreatinin-Clearance war postoperativ erniedrigt.

Tabelle 1.3: Perioperative Nierenfunktion anhand der Anzahl der pathologischen Urinalysen und anurischen Patienten (n = 37)

	Vor CPB	Aortenklamme	Reperfusion	4 Stunden postoperativ	24 Stunden postoperativ
Gesamtprotein [§]	0/30 (= 0 %)	1/30 (= 3,3 %)	6/32 ⁺ (= 18,8 %)	5/37 ⁺ (= 13,5 %)	0/28 (= 0 %)
Albumin [§]	0/30 (= 0 %)	1/30 (= 3,3 %)	6/32 ⁺ (= 18,8 %)	5/37 ⁺ (= 13,5 %)	0/28 (= 0 %)
α_1 -Mikroglobulin [§]	0/30 (= 0 %)	0/30 (= 0 %)	0/32 (= 0 %)	0/37 (= 0 %)	0/28 (= 0 %)
Transferrin [§]	1/30 (= 3,3 %)	1/30 (= 3,3 %)	8/32 ^{*+} (= 25 %)	11/37 ⁺ (= 29,7 %)	1/28 [*] (= 3,6 %)
Immunglobulin G [§]	0/30 (= 0 %)	2/30 (= 6,7 %)	6/32 ⁺ (= 18,8 %)	5/37 ⁺ (= 13,5 %)	2/28 (= 7,1 %)
N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase [§]	0/30 (= 0 %)	0/30 (= 0 %)	7/32 ^{*+} (= 21,9 %)	6/37 ⁺ (= 16,2 %)	0/28 [*] (= 0 %)
Anzahl anurischer Patienten	7/37 [⊗] (= 18,9 %)	7/37 (= 18,9 %)	3/35 (= 8,6 %)	0/37 ⁺ (= 0 %)	1/37 ⁺ (= 2,7 %)

Tabelle 1.3:

CPB kardiopulmonaler Bypass.

§ ohne anurische Patienten.

* $p < 0,05$ verglichen mit der vorherigen Spalte (Fisher-Exakt-Test).

+ $p < 0,05$ verglichen mit der ersten Spalte (Fisher-Exakt-Test).

⊗ Bei 7 Patienten war das Urinvolumen nach Legen des Blasenkatheters bis zum Beginn des kardiopulmonalen Bypasses zu gering, und wurde deshalb nicht als pathologisch gewertet.

Die Tabelle zeigt die Anzahl der pathologischen Urinalysen und die letzte Zeile die Anzahl der anurischen Patienten, von denen keine Urinalysen gewonnen werden konnten. Die meisten pathologischen Urinproben wurden während der Reperusionsphase und kurz nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses gewonnen. Von den Patienten, von denen 24 Stunden postoperativ Urinalysen gewonnen werden konnten, hatte keiner pathologische Werte an Albumin, N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase oder α_1 -Mikroglobulin im Urin.

3.2.3 Blutrheologie

Verglichen mit den Basalwerten war der Hämatokrit während des kardiopulmonalen Bypasses durch die Hämodilution vermindert (Abbildung 1.2). Die Plasmaviskosität war während der hypothermen Perfusion deutlich erhöht, und blieb während der Reperfusion und in den ersten 4 Stunden postoperativ im Vergleich zu den präoperativen Werten erhöht (Abbildung 1.2). Die Blutviskosität erhöhte sich während des kardiopulmonalen Bypasses jedoch nicht, sondern war in der Reperfusionsperiode erniedrigt. Postoperativ stieg sie an (Abbildung 1.2). Die Erythrozytenaggregation erhöhte sich kontinuierlich nach Öffnung der Aortenklamme mit den höchsten Werten 4 Stunden postoperativ. Der Fluß der Herz-Lungen-Maschine während der hypothermen Perfusion unterschied sich nicht von dem während der Reperfusion (Tabelle 1.4).

Tabelle 1.4: Bedingungen des kardiopulmonalen Bypasses

	Vor CPB	Aortenklammzeit	Reperfusion	4 h postoperativ
Kolloidosmotischer Druck (mmHg)	16,05 (9,8 – 20,1)	15,3 (11,6 – 24,6)	16,3 (10 – 22,4)	21,26 (13,3 – 39,1)
Erythrozytenaggregation bei 0 s ⁻¹ über 5 s	1,7 (0-7,6)	1,7 (0-5,1)	2,7 (0,5-6,4) ^{*+}	3,8 (0,6-8,9) ^{*+}
Blutfluß des CPB (ml/min/kg)		191 (107 – 263)	199 (87 – 304)	

Tabelle 1.4:

CPB kardiopulmonaler Bypass.

* p < 0,05 verglichen mit der vorherigen Spalte.

+ p < 0,05 verglichen mit der ersten Spalte.

Die Daten sind als Median (Minimum - Maximum) angegeben. Der kolloidosmotische Druck war vor und während der Operation am kardiopulmonalen Bypass konstant und stieg postoperativ an. Die Erythrozytenaggregation erhöhte sich bereits während der Reperfusionsperiode und erreichte postoperativ die höchsten Werte. Der Blutfluß unterschied sich nicht signifikant zwischen der Aortenklamm- und der Reperfusionszeit.

Bei normothermen Verhältnissen wurde die Blutviskosität hauptsächlich vom Hämoglobin und Hämatokrit beeinflusst, während die Plasmaviskosität keine statistisch signifikante Korrelation zeigte. Im Kontrast dazu korrelierten bei hypothermen Verhältnissen die Körperkerntemperatur und die Plasmaviskosität zur Blutviskosität. Es gab keine Korrelation zwischen der Erythrozytenaggregation und der Blutviskosität weder während der Aortenklammperiode noch im weiteren Verlauf (Tabelle 1.5).

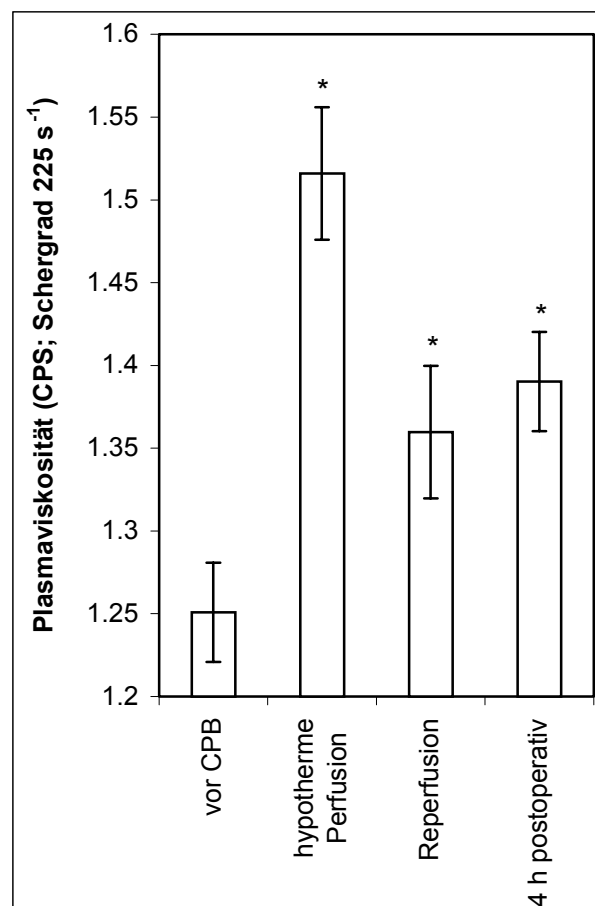
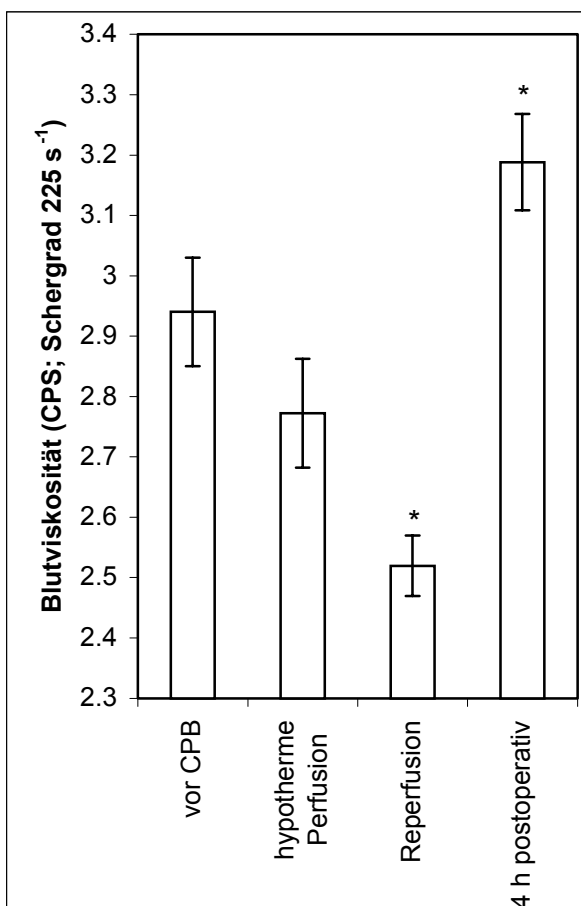
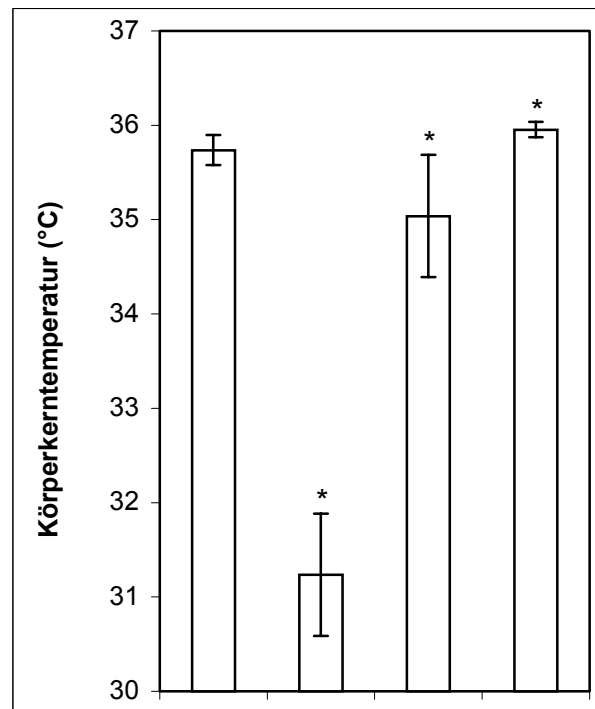
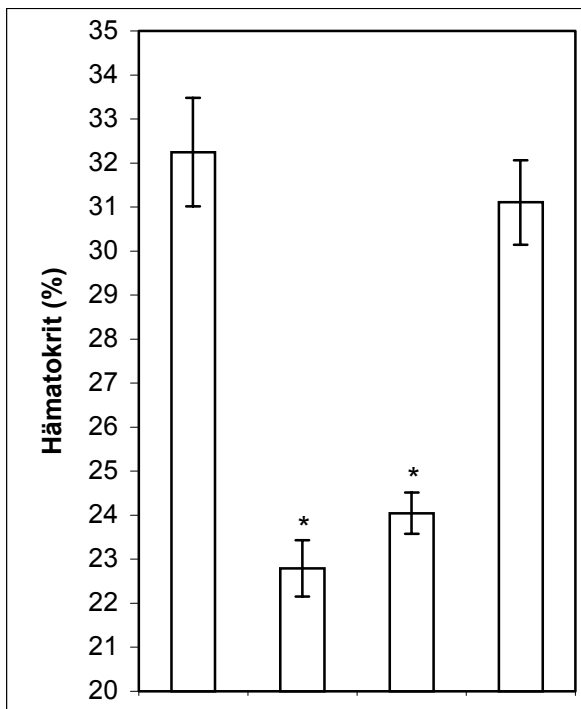


Abbildung 1.2: Hämorheologie während des kardiopulmonalen Bypasses

CPB = kardiopulmonaler Bypass. * $p < 0,05$ im Vergleich zur ersten Säule. Die Daten sind als Mittelwerte \pm SEM dargestellt.

Die Säulen repräsentieren die Analysen der intra- und postoperativen Sammelperioden während des kardiopulmonalen Bypasses. Während der hypothermen Perfusion (2. Säule in jedem Diagramm) war die Plasmaviskosität erhöht (Diagramm rechts unten), wogegen die Blutviskosität (Diagramm unten links) aufgrund der Hämodilution weniger erhöht war (Diagramm oben links).

3.2.4 Vergleich der Nierenfunktion mit demographischen und Bypassdaten

Je niedriger die mittlere Körperkerntemperatur während der hypothermen Perfusion war, desto mehr Albumin wurde in der darauffolgenden Reperfusionsperiode im Urin nachgewiesen ($r = -0,615$; $p < 0,0005$). Eine Korrelation mit der renalen Ausscheidung von N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase in der Reperfusionsphase konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 1.5: Korrelation der wichtigsten Einflußfaktoren der Blutviskosität bei Normothermie und Hypothermie

	Blutviskosität bei Normothermie (vor dem kardiopulmonalen Bypass)	Blutviskosität bei hypothermer Perfusion
Hämoglobin	$r = 0,805$ $p < 0,0005$	$r = 0,407$ $p = 0,012$
Hämatokrit	$r = 0,803$ $p < 0,0005$	$r = 0,403$ $p = 0,025$
Erythrozytenaggregation	$r = -0,071$ $p = 0,675$	$r = -0,108$ $p = 0,525$
Plasmaviskosität	$r = 0,19$ $p = 0,259$	$r = 0,589$ $p < 0,0005$
Körperkerntemperatur	$r = 0,118$ $p = 0,494$	$r = -0,749$ $p < 0,0005$

Tabelle 1.5:

Signifikante Korrelationen sind fett gedruckt. Während das Hämoglobin und der Hämatokrit unter normothermen Bedingungen mit der Blutviskosität korrelieren, beeinflusst die Plasmaviskosität unter hypothermen Bedingungen die Blutviskosität um so mehr, je niedriger die Körpertemperatur ist.

Die Blutviskosität während der hypothermen Perfusion verhielt sich wie die renale Ausscheidung von Albumin ($r = 0,705; p < 0,0005$) und N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase im Urin ($r = 0,548; p = 0,001$) in der darauffolgenden Reperfusionperiode (Abbildungen 1.3 und 1.4).

Die Dauer der Bypasszeit, Aortenklemmzeit oder Reperfusionzeit ließen keinen Einfluß auf die Exkretion von Albumin und N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase erkennen. Die Erythrozytenaggregation bei hypothermer Perfusion korrelierte nicht mit der Exkretion von Albumin und N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase in der darauffolgenden Reperfuptionsperiode.

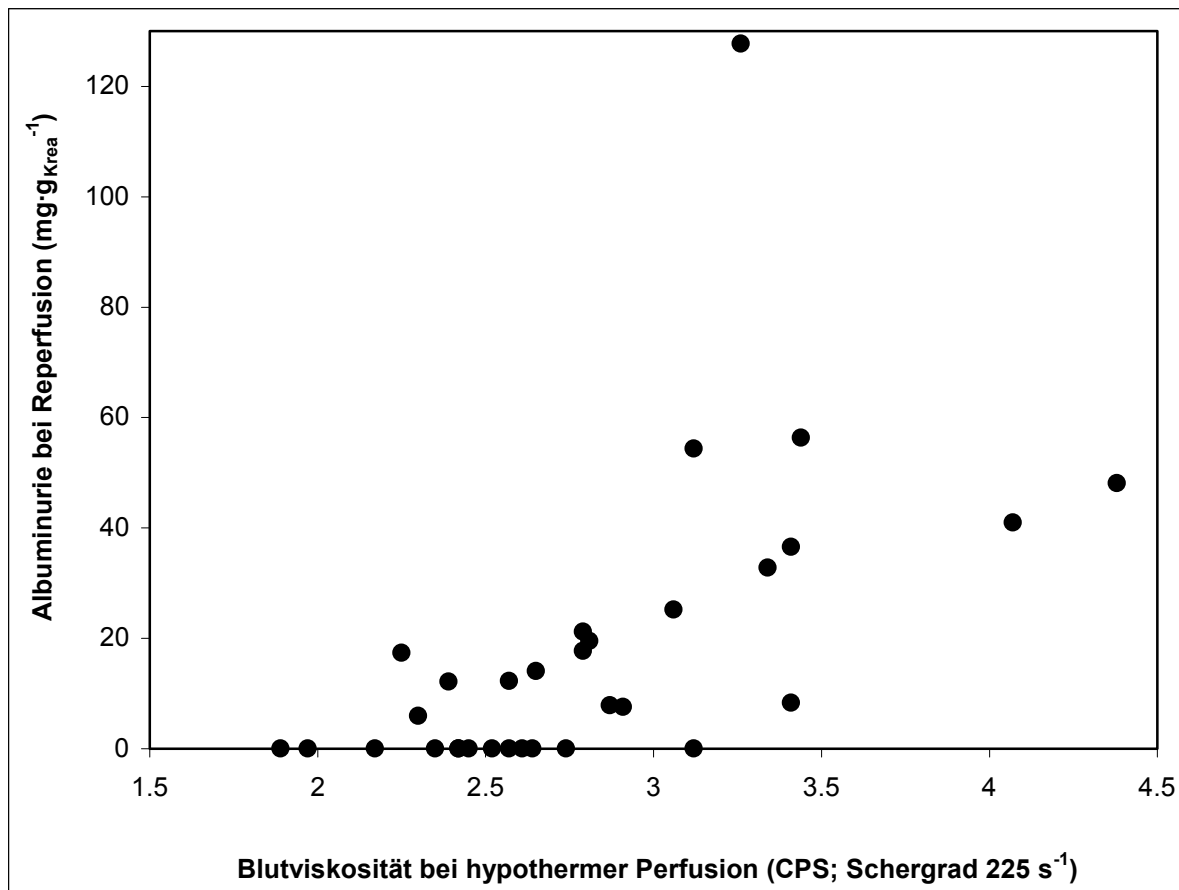


Abbildung 1.3: Korrelation von Blutviskosität bei hypothermer Perfusion und Albuminurie bei Reperfusion

Die Blutviskosität wurde in Centipoise (CPS) bei einem Schergrad von 225 s⁻¹ gemessen. Mit steigender Blutviskosität bei hypothermer Perfusion nimmt die Albuminurie in der anschließenden Reperfuptionsphase zu ($r = 0,705; p < 0,0005$). $n = 32$

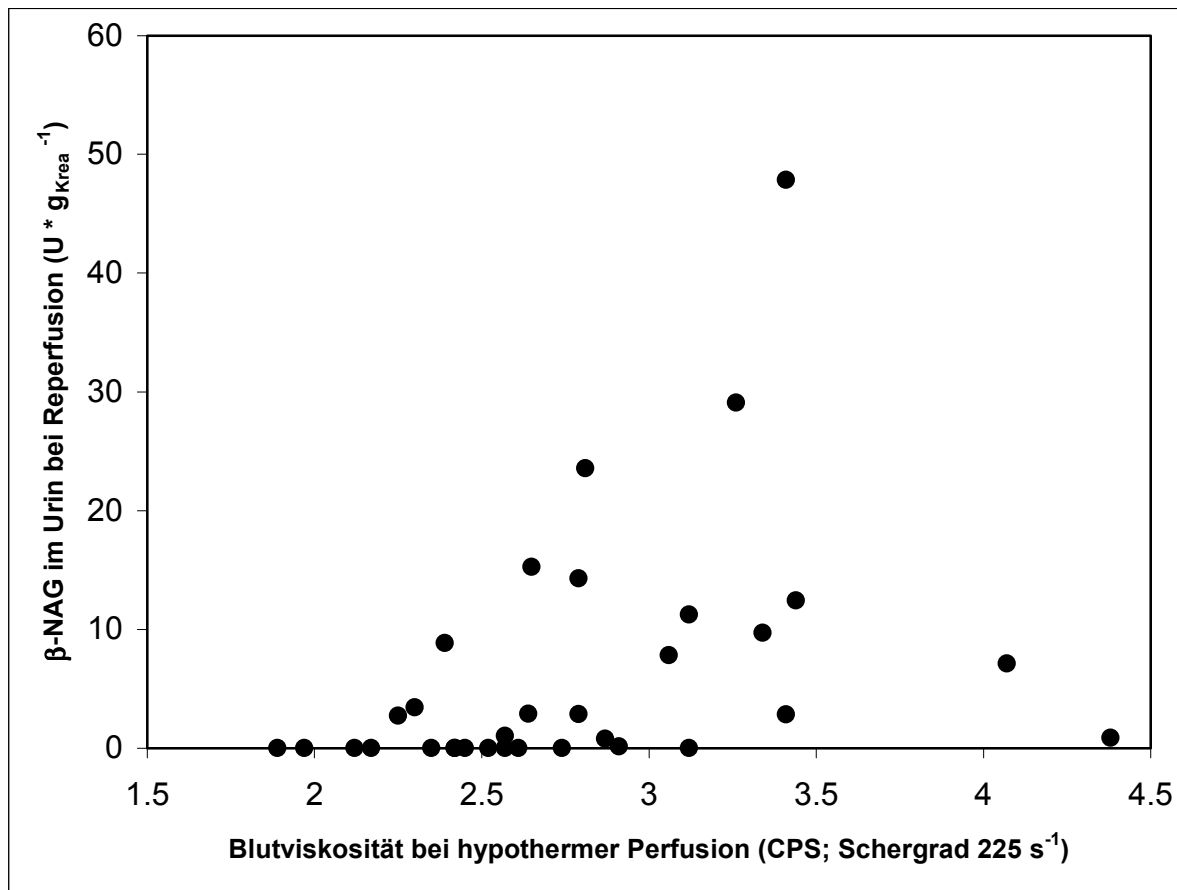


Abbildung 1.4: Korrelation von Blutviskosität bei hypothermer Perfusion und N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase im Urin bei Reperfusion

β-NAG = N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase. Die Blutviskosität wurde in Centipoise (CPS) bei einem Schergrad von 225 s^{-1} gemessen. Mit steigender Blutviskosität bei hypothermer Perfusion nimmt die Ausscheidung von N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase im Urin in der anschließenden Reperfusionphase zu ($r = 0,548$; $p = 0,001$). $n = 32$.

4 Hypothermer Kreislaufstillstand und Nierenfunktion

4.1 Material und Methode

4.1.1 Patientenauswahl

Zusätzlich zu den Patienten aus der vorhergehenden Studie untersuchten wir im selben Zeitraum in einer zweiten Gruppe Säuglinge mit einem Gewicht unter 10 kg Gewicht, die aufeinanderfolgend mit Hilfe des kardiopulmonalen Bypasses an angeborenen Herzfehlern operiert wurden, jedoch unter zusätzlicher Anwendung des tiefen hypothermen Kreislaufstillstandes. Auch bei diesen Patienten wurde mittels einer Ultraschalluntersuchung der Nieren und der harnableitenden Organe sowie einer routinemäßigen Bestimmung des Kreatinins im Serum eine Nierenerkrankung ausgeschlossen.

4.1.2 Ablauf der Operation mit hypothermem Kreislaufstillstand

Der Ablauf der Anästhesie und Kardiotechnik wurde analog zu dem oben Beschriebenem durchgeführt, mit dem Unterschied, daß die Herz-Lungen-Maschine nach Erreichen einer tiefen Hypothermie angehalten wurde und die Kanülen entfernt wurden. Nach einer Korrektur des Herzfehlers in hypothermem Kreislaufstillstand wurde die Maschine wieder angefahren.

4.1.3 Messungen, Datenverarbeitung und Statistik

Hämodynamische Untersuchungen und Analysen zur Beurteilung der Nierenfunktion wurden wie oben beschrieben durchgeführt und drei verschiedenen Zeitperioden zugeordnet:

- | | | |
|-----------------------|---|----------------------------------|
| <u>1. Meßperiode:</u> | Narkoseeinleitung | ⇒ Start der Herz-Lungen-Maschine |
| <u>2. Meßperiode:</u> | Ende der Aortenklemmzeit
(Reperfusionsphase) | ⇒ Stop der Herz-Lungen-Maschine |
| <u>3. Meßperiode:</u> | Stop der Herz-Lungen-Maschine | ⇒ 4 Stunden postoperativ |

Die Daten wurden der Patientengruppe mit tiefem hypothermem Kreislaufstillstand oder der Vergleichsgruppe ohne Kreislaufstillstand zugeordnet und wie oben beschrieben statistisch ausgewertet.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Demographische Daten der Patienten

Es wurden, inklusive der 37 schon oben ausgewerteten Patienten, insgesamt 44 Patienten mit einem Gewicht unter 10 kg, die an angeborenen Herzfehlern mittels kardiopulmonalem Bypass operiert wurden, in die Studie eingeschlossen.

Sieben Patienten wurden im Vergleich zu den bekannten 37 Patienten unter zusätzlicher Anwendung des tiefen hypothermen Kreislaufstillstandes operiert (Tabellen 2.1 und 2.2). Fünf Patienten von diesen überlebten die Operation bis 24 Stunden postoperativ.

Es gab zwischen den beiden Patientengruppen keine statistischen Differenzen beim Alter und Körpergewicht (Tabelle 2.2).

Tabelle 2.1: Operationen mit tiefem hypothermen Kreislaufstillstand (n = 7)

Diagnosen	Patienten- anzahl	Art der Operation
Hypoplastisches Linksherz-Syndrom	5	Norwood-I-OP (n = 2) oder Re-OP bei vorrangegangener Norwood-I-OP (n = 3)*
Totale Lungenvenenfehlmündung	2	Korrektur

Tabelle 2.1:

* Reoperationen bei vorrangegangener Norwood-I-Operation wurden durchgeführt bei zwei Patienten mit arterio-pulmonaler Shunt-Stenose und für einen Patienten mit einer erneuten Rekonstruktion des Aortenbogens.

Tabelle 2.2: Demographische und Operationsdaten

	Operationen mit Kreislaufstillstand (n = 7)	Operationen ohne Kreislaufstillstand (n = 37)	p-Wert
Alter (Monate)	2,4 (0,1 – 4,1)	3,4 (0,2 – 17,0)	n. s.
Körpergewicht (kg)	3,9 (3,1 – 4,7)	4,4 (2,62 – 9,9)	n. s.
Bypasszeit (min)	164 (137 – 191)	106 (44 – 479)	0,024
Aortenklemmzeit* (min)		59 (17 – 121)	
Kreislaufstillstandszeit (min)	58 (40 – 90)		
Rektale Körpertemperatur in der Aortenklemmperiode (°C)	25,6 (13,3 – 31,8)	31,3 (18,0 – 36,7)	< 0,001
Blutfluß des CPB (ml/min/kg)	172 (143 – 238)	189 (115 – 277)	n. s.

Tabelle 2.2:

CPB kardiopulmonaler Bypass.

p-Wert Statistischer Vergleich zwischen der Bypassgruppe und der Kreislaufstillstandsgruppe.

n. s. nicht signifikant

n = 44. * Drei Patienten wurden ohne Aortenklemme operiert. Die Daten sind als Median (Minimum - Maximum) angegeben.

4.2.2 Bypassdaten

Patienten, die unter tiefem hypothermem Kreislaufstillstand operiert wurden, hatten längere extrakorporale Perfusionszeiten und niedrigere Körperkerntemperaturen, während sich die Werte des Perfusionsflusses der Herz-Lungen-Maschine zwischen den Patienten der beiden Gruppen nicht unterschieden (Tabelle 2.2).

4.2.3 Nierenfunktion

Verglichen mit den präoperativen Basiswerten erhöhte sich die Diurese während der extrakorporalen Zirkulation in beiden Gruppen ($p < 0,05$) wobei sich die Gruppen jedoch nicht voneinander unterschieden (Abbildung 2.1). Die Kreatinin-Clearance zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den präoperativen Basiswerten oder zwischen den Patientengruppen (Abbildung 2.1).

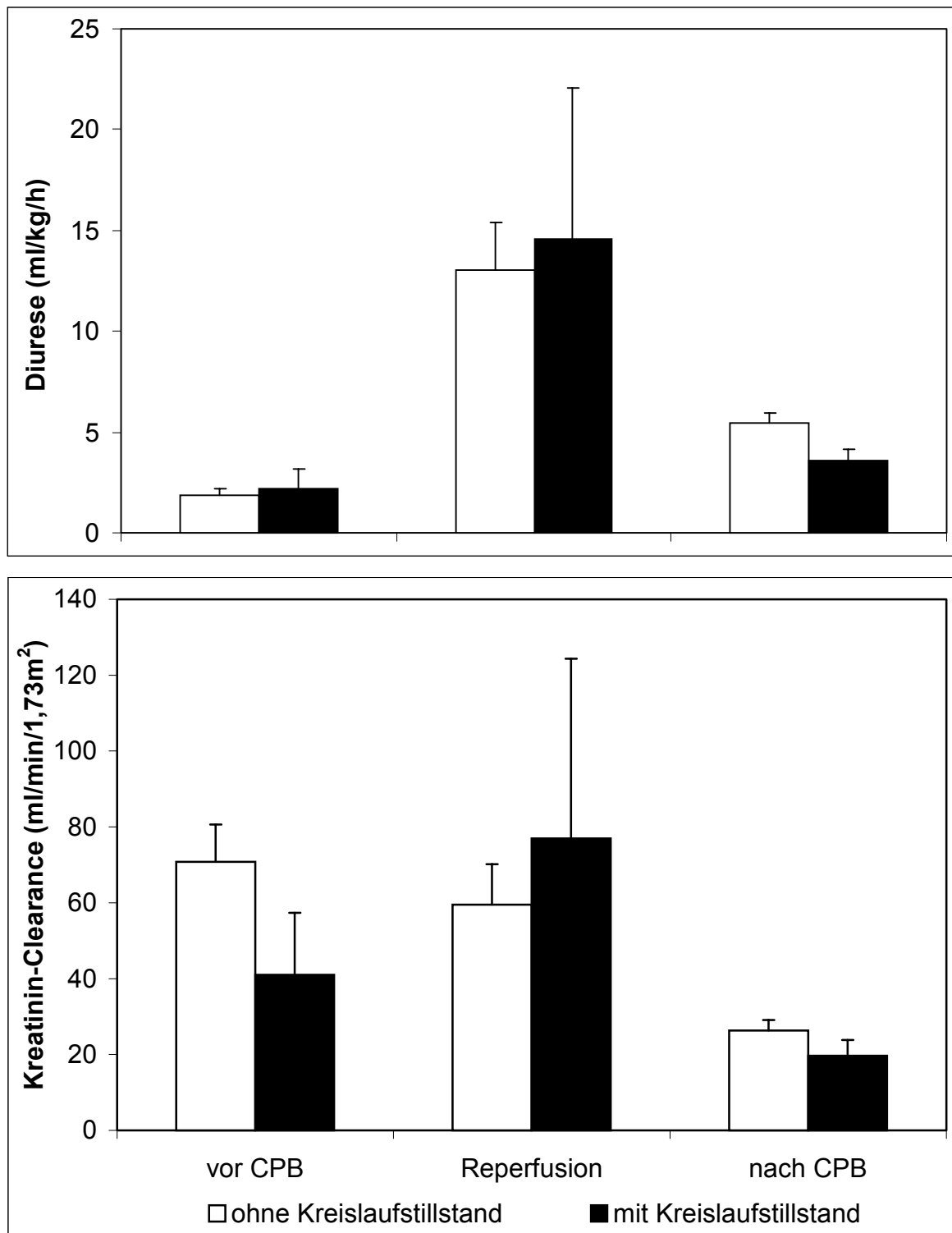


Abbildung 2.1: Diurese und Kreatinin-Clearance bei Patienten mit und ohne tiefem hypothermem Kreislaufstillstand

CPB = kardiopulmonaler Bypass. Die Daten sind als Mittelwert und S.E.M. angegeben. Diurese und Kreatinin-Clearance unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Patienten mit und ohne Kreislaufstillstand ($p > 0,05$).

Präoperativ hatte keiner der Patienten der beiden Gruppen eine erhöhte Albuminurie oder eine erhöhte Enzymaktivität der N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase im Urin.

In der Reperfusionsphase und nach dem Ende des kardiopulmonalen Bypasses waren die Albuminwerte im Urin im Vergleich zu den Basalwerten in beiden Gruppen signifikant erhöht. Während der Reperfusion und nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses entwickelten von den Patienten, die unter tiefem hypothermem Kreislaufstillstand operiert wurden, mehr Patienten eine pathologische Albuminurie mit einer signifikanten Erhöhung der Albuminwerte als aus der Patientengruppe ohne Kreislaufstillstand (Tabelle 2.3; Abbildung 2.2).

Die gleichen Ergebnisse wurden bei den Messungen der Enzymaktivität der N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase im Urin noch nicht in der Reperfusionsphase jedoch nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses festgestellt (Tabelle 2.3; Abbildung 2.2).

Tabelle 2.3: Nierenfunktion bei Patienten mit und ohne tiefem hypothermem Kreislaufstillstand

	Operationen mit Kreislaufstillstand		Operationen ohne Kreislaufstillstand		p-Wert
Anzahl der Patienten mit pathologischer Albuminurie					
vor CPB	0/6	(0 %)	0/30	(0 %)	n. s.
Reperfusion	3/5	(60 %)	6/32	(19 %)	0,045
nach CPB	3/6	(50 %)	5/37	(14 %)	0,035
Anzahl der Patienten mit pathologisch erhöhter renaler Enzymaktivität von N-Acetyl- β -Glucosaminidase					
vor CPB	0/6	(0 %)	0/30	(0 %)	n. s.
Reperfusion	3/5	(60 %)	7/32	(22 %)	n. s.
nach CPB	5/6	(83 %)	6/37	(16 %)	0,0004
Anzahl der anurischen Patienten					
vor CPB *	2/7	(28 %)	7/37	(19 %)	n. s.
Reperfusion	2/7	(29 %)	3/35	(9 %)	n. s.
nach CPB	1/7	(14 %)	0/37	(0 %)	n. s.

Tabelle 2.3:

CPB kardiopulmonaler Bypass.

p-Wert Statistischer Vergleich zwischen der Bypassgruppe und der Kreislaufstillstandsgruppe.

n. s. nicht signifikant

* Neun Patienten hatten nach dem Legen des Blasenkatheters bis zum Beginn des kardiopulmonalen Bypasses ein zu geringes Urinvolumen und wurde deshalb nicht als pathologisch gewertet.

Die Tabelle zeigt die Anzahl der pathologisch erhöhten Albuminurie und renalen Enzymaktivität von N-Acetyl- β -Glucosaminidase sowie die Anzahl der anurischen Patienten, von denen keine Urinalysen gewonnen werden konnten. Bei Patienten nach hypothermem Kreislaufstillstand wurde häufiger eine glomeruläre Schädigung (Albuminurie) bei Reperfusion und kurz nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses festgestellt. Sie hatten auch öfter eine tubuläre Funktionseinbuße (N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase im Urin) kurz nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses.

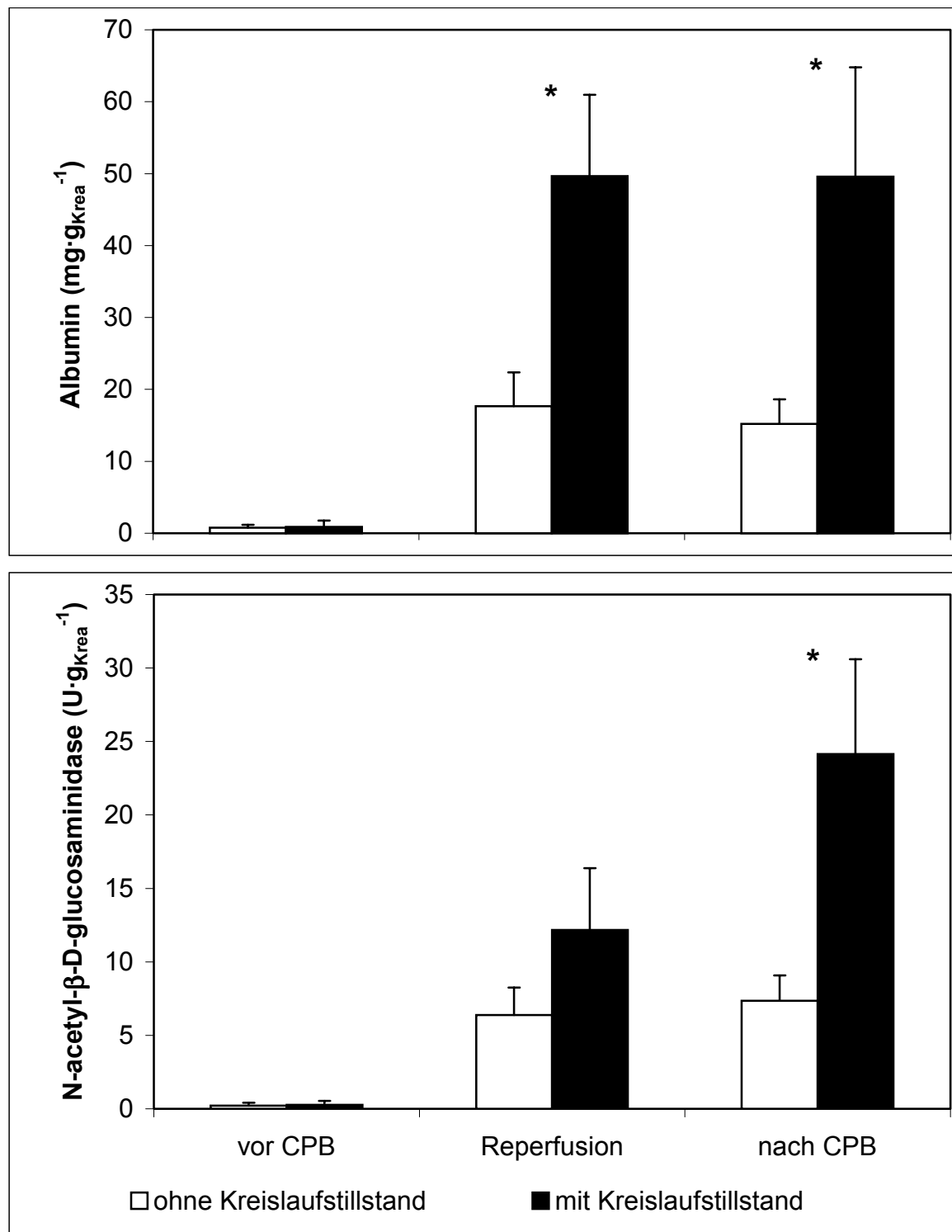


Abbildung 2.2: Albumin und N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase im Urin bei Patienten mit und ohne Kreislaufstillstand

CPB = kardiopulmonaler Bypass. Die Daten sind als Mittelwert und S.E.M. angegeben. Während der Reperfusion war die Albuminurie in der Kreislaufstillstandsgruppe signifikant höher, ebenso Albumin und N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase im Urin nach dem kardiopulmonalen Bypass (* $p < 0,05$).

Sechs Patienten, die unter hypothermem Kreislaufstillstand operiert wurden, erhielten postoperativ eine Peritonealdialyse. Zwei von ihnen entwickelten ein akutes Nierenversagen und verstarben innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ.

4.2.4 Blutrheologie

Die Blutviskosität war bei den Patienten mit Kreislaufstillstand in der Reperfusionsperiode signifikant höher als bei den übrigen Patienten ohne Kreislaufstillstand. Auch präoperativ und 4 Stunden postoperativ war sie tendenziell höher als bei den Patienten mit Kreislaufstillstand.

Die Plasmaviskosität war bei den Patienten mit Kreislaufstillstand tendenziell höher als bei den übrigen Patienten, jedoch nicht signifikant. In den anderen Perioden waren keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen festzustellen.

Die Patienten mit Kreislaufstillstand hatten eine signifikant niedrigere Erythrozytenaggregation während der Reperfusionsphase und 4 Stunden postoperativ als die Vergleichsgruppe. Auch zeigte sich präoperativ ein gleicher Trend, jedoch ohne Signifikanz.

Die Messungen des kolloidosmotischen Druckes ließen in beiden Patientengruppen keine bedeutsamen Unterschiede erkennen.

5 Diskussion

5.1 Zusammenhang von Blutviskosität und Nierenfunktion

Der erste Teil der Studie fokussiert zwei Hauptthemen: Erstens wurde die Nierenfunktion zu unterschiedlichen Zeiträumen des kardiopulmonalen Bypasses analysiert und zweitens in Bezug zu den rheologischen Bedingungen untersucht. Unsere Daten demonstrieren eine Proteinurie und eine Einschränkung der tubulären Funktion im Verlauf der extrakorporalen Zirkulation und kurz nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses. Zu diskutieren ist die Frage, ob unsere Feststellungen nur Zeichen einer funktionellen renalen Beeinträchtigung sind, oder ob sie einen ernsthaften Nierenschaden darstellen. Die eine verminderte tubuläre Funktion anzeigenden Werte waren nur geringfügig und können nicht als ernste ischämische tubuläre Zellschäden interpretiert werden. Die erhöhte Diurese während des kardiopulmonalen Bypasses in Gegenwart eines konstanten kolloidosmotischen Druckes weist auf eine erhöhte glomeruläre Perfusion hin. Somit könnte die beobachtete Albuminurie und der renale Verlust von Proteinen mit höherem Molekulargewicht lediglich durch einen erhöhten transglomerulären Filtrationsgradienten und nicht durch eine Zerstörung der Glomerulusmembran verursacht worden sein [93, 127, 128]. Die schnelle postoperative Normalisierung der Proteinurie unterstützt zusätzlich die These einer funktionellen Störung. Andererseits kann die Erhöhung des transglomerulären Gradienten durch eine Einschränkung der postglomerulären Perfusion beeinflusst worden sein.

Die Niere wird durch ein einzigartiges Gefäßsystem bestehend aus zwei hintereinander geschalteten Kapillarnetzen versorgt. Das arterielle Blut fließt durch die Arteria renalis, die Arteriae interlobares, Arteriae arcuatae, Arteriae interlobulares und die Arteriolae afferentae zum glomerulären Kapillarsystem. Wieder vereinigt in den Vasa efferentia gelangt das Blut in das postglomeruläre oder peritubuläre Kapillarnetz. In die Medulla reichen lange, die Henle'sche Schleife begleitende Vasa rectae. Der venöse Abfluß verläuft in Gefäßen entlang der arteriellen Versorgung [51].

Wie bereits einleitend erläutert, unterliegt die renale Durchblutung verschiedenen Regulationsmechanismen. Wenn der kapilläre Blutfluß des postglomerulären Kapillarnetzes die tubulären Zellen ungenügend mit Sauerstoff versorgen würde, kann die Niere die Perfusion des postglomerulären Kapillarnetzes durch Dilatation der präglomerulären Kapillaren auf Kosten eines erhöhten glomerulären Filtrationsgradienten aufrechterhalten [93]. Das würde auch die erhöhte Natriumausscheidung und die erhöhte Enzymaktivität der N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase im Urin als Zeichen einer tubulären Veränderung während des kardiopulmonalen Bypasses erklären.

Es ist bekannt, daß Hämodilution bei Hypothermie die Mikrozirkulation verbessert [97, 122, 129], während eine hohe Blutviskosität zum kapillären Verschluß führen kann [130]. Unsere Daten demonstrieren einen Zusammenhang zwischen erhöhter Blutviskosität während der hypothermen Perfusion und dem Ausmaß der Albuminurie und der erhöhten Enzymaktivität der N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase im Urin. Dies ist ein weiterer Hinweis auf einen reduzierten Blutfluß der postglomerulären Kapillaren während des kardiopulmonalen Bypasses.

Die in der Studie festgestellten Zusammenhänge rechtfertigen die Hypothese, daß im Unterschied zu normothermischen Bedingungen, bei denen die Viskosität vom Hämatokrit dominiert wird, die Blutviskosität während der hypothermen Perfusion in deutlicher Beziehung zur Plasmaviskosität und zur Bluttemperatur steht. Selbstverständlich hat der physiologische Hämatokrit auch unter hypothermen Verhältnissen einen wichtigen Einfluß auf die Blutviskosität und den Blutfluß, jedoch wird dieser durch die Hämodilution, wie auch in unserer Studie, bereits abgefangen. Andererseits sind an der laufenden Diskussion über das optimale Ausmaß des Hämatokrit, Grenzen der Hämodilution zu erkennen [97, 98, 100, 106, 131-137]. Cook und seine Mitarbeiter untersuchten am Hundemodell, wie weit sich der minimale Hämatokrit mit sinkender Temperatur und sinkendem Sauerstoffbedarf verringern läßt [98, 133]. Gruber et al. konnten anhand einer klinischen Studie bei Säuglingen eine entgegengesetzte Beziehung zwischen Hämatokrit und zerebralem Blutfluß nachweisen [132]. Eine extreme Hämodilution birgt aber auch das Risiko des Sauerstoffmangels, wie Shin'oka und seine Kollegen am Schweinemodell zeigten [133]. Somit wird der positive Effekt der verbesserten Fluidität ab einem kritischen Wert durch den entstehenden Sauerstoffmangel wegen einer zu niedrigen Anzahl an Sauerstoffträgern begrenzt. Die Zusammensetzung und Fließeigenschaften des Plasmas könnten aber darüber hinausgehend als weitere Faktoren in Betracht gezogen werden, um die hypotherme kardiopulmonale Bypass-Perfusion zu optimieren.

Der allmähliche Anstieg der Erythrozytenaggregation zum Ende der Operation läßt sich durch die vielfältigen Einflüsse erklären, wie z. B. durch den kardiopulmonalen Bypass oder die notwendige Gabe verschiedener Medikamente, Volumenersatzstoffe und Fremdblut. Es ist leicht vorstellbar, daß dadurch die Zusammensetzung des Plasmas, die ein entscheidender Faktor für die Erythrozytenaggregation ist, eingreifend verändert werden kann [126]. Jedoch sprachen die Ergebnisse nicht für einen entscheidenden Einfluß der Erythrozytenaggregation auf die Blutviskosität oder gar auf die Nierenfunktion.

5.2 Zusammenhang von hypothermem Kreislaufstillstand und Nierenfunktion

Der zweite Teil der Studie wurde erstellt, um den Einfluß des tiefen hypothermen Kreislaufstillstandes auf die Nierenfunktion von Neugeborenen und Säuglingen zu evaluieren. Aus der Patientengruppe der unter tiefem hypothermem Kreislaufstillstand operierten Säuglinge hatten mehr Patienten eine erhöhte Albuminurie in der Reperusionsphase der extrakorporalen Zirkulation als aus der Vergleichsgruppe der Säuglingen, die unter kardiopulmonalem Bypass ohne Kreislaufstillstand operiert wurden. Bei den Werten der Diurese und Kreatinin-Clearance waren keine signifikanten Differenzen zu finden. Die Albuminurie könnte als temporäre Dysfunktion erklärt werden [130, 138], möglicherweise ebenfalls verursacht durch einen erhöhten transglomerulären Gradienten, der mit rheologischen und vaskulären Phänomenen in Zusammenhang steht [109, 128, 139]. Unsere Ergebnisse der erhöhten Werte der Enzymaktivität der N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase im Urin in der Kreislaufstillstandsgruppe wurden sofort nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses und somit wenig später nach dem Eintreten der Albuminurie offensichtlich. Übereinstimmend mit einer früheren Studie [138] stellten wir das Vorhandensein einer milden tubulären Ischämie-Reperusions-Schädigung fest. Das entspricht vorhandenen Beschreibungen über das Fehlen wesentlicher funktioneller und organischer Schäden durch einen tiefen hypothermen Kreislaufstillstand, der kürzer als 60 Minuten bestand [64, 140]. Mikroskopische Veränderungen der Nierenstruktur, insbesondere die Schädigung des tubulären Bürstensaums, konnten nach tiefem hypothermem Kreislaufstillstand mit einer Dauer von 90 Minuten gezeigt werden [140, 141]. Ward kam nach Untersuchungen über die Auswirkungen von 90 Minuten andauernder renaler Ischämie bei verschiedenen Temperaturen am Hundemodell zu dem Ergebnis, daß die glomeruläre und tubuläre Funktion der Nieren bei 15 °C am Besten geschützt ist [141].

Mit unseren Daten können wir nicht den Einfluß des tiefen hypothermen Kreislaufstillstandes von der Länge der extrakorporalen Zirkulation unterscheiden. Bei Patienten, die dem tiefen hypothermen Kreislaufstillstand ausgesetzt sind, verlängert sich die Dauer des kardiopulmonalen Bypasses aufgrund der Zeit, die notwendig ist, um den Körper tiefer abzukühlen und danach wieder aufzuwärmen [122]. Deshalb können die beobachteten Ergebnisse sowohl durch den Kreislaufstillstand als auch allein durch die längere Dauer des kardiopulmonalen Bypasses verursacht worden sein.

5.3 Kritische Studienbetrachtung

Es ist bekannt, daß einige chirurgische Prozeduren mehr und andere weniger mit renaler Dysfunktion assoziiert sind. Darum ist es berechtigt anzunehmen, daß eine substantielle Heterogenität, wie z.B. die Länge der Bypass- und Aortenklammzeit, intravenös gegebenes Volumen, die Gabe von Erythrozytenkonzentraten und der Blutfluß der Herz-Lungen-Maschine, in der Studienpopulation existiert. Diese verschiedenen Faktoren können Einfluß auf die Nierenfunktion nehmen. Aus dem selben Grunde ist es schwierig, die potentielle Wirkung perioperativ verabreichter Medikamente, wie Prednisolon, Mannitol oder Nitroprussid, auf die Nierenfunktion zu beurteilen. Schließlich ist es nicht ratsam, bei intraoperativer renaler Dysfunktion die Frage nach der Voraussage über die Entwicklung eines akuten Nierenversagens bzw. die Notwendigkeit zur Peritonealdialyse zu beantworten, da unterschiedliche postoperative Zustände die Funktion des Herzens und der Niere beeinflussen. Das gilt besonders für unsere Kreislaufstillstandsgruppe, die hauptsächlich aus Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom bestand, bei denen postoperativ eine verminderte Herzfunktion zu erwarten war.

6 Schlußfolgerungen

Die Polyurie und eine leichte Proteinurie wiesen auf einen erhöhten transglomerulären Filtrationsgradienten und somit auf eine funktionelle glomeruläre Störung während des kardiopulmonalen Bypasses hin. Zusätzlich könnte die erhöhte renale Natriumausscheidung und die erhöhte Enzymaktivität der N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase im Urin als leichte ischämische tubuläre Schädigung, verursacht durch die extrakorporale Zirkulation, angesehen werden.

Die Beeinträchtigung der Nierenfunktion wurde von der Körperkerntemperatur und der Blutviskosität beeinflusst. Diese Studie führt zu der Hypothese, daß es im Gegensatz zur Normothermie in der hypothermen Periode des kardiopulmonalen Bypasses einen bemerkenswert starken Einfluß der Plasmaviskosität auf die Blutviskosität gibt. Deshalb ist es notwendig und wünschenswert anhand einer prospektiven Interventionsstudie den Einfluß der Blut- und Plasmaviskosität auf die postoperative Nierenfunktion zu untersuchen, um möglicherweise herauszufinden, ob die hypothermen Flußeigenschaften durch eine verbesserte Zusammensetzung des plasmatischen Anteils im Kreislauf der Herz-Lungen-Maschine optimiert werden könnten. Somit könnte ein weiterer Schutz der Niere erreicht werden.

Der Grad des beobachteten Ischämie-Perfusions-Schadens nach tiefem hypothermem Kreislaufstillstand war übereinstimmend mit früheren Studien [76, 138] vergleichsweise mild. Trotzdem konnten wir nachweisen, daß es ohne Anwendung des tiefen hypothermen Kreislaufstillstandes zu einer geringeren intraoperativen Nierenschädigung kommt. Unsere Daten können trotz des gewünschten Schutzes der Niere nicht als Basis für den generellen Verzicht des tiefen hypothermen Kreislaufstillstandes bei Säuglingen angesehen werden, wenn ein besseres Operationsergebnis unter tiefem hypothermem Kreislaufstillstand verglichen mit dem kardiopulmonalen Bypass unter Full-Flow zu erwarten ist. Vielmehr sollte das Potential einer Nierenschädigung durch den Kreislaufstillstand Beachtung finden, wenn das chirurgische Prozedere für Patienten mit angeborenen Herzfehlern und einem zusätzlichem Risiko eines akuten Nierenversagens geplant wird.

7 Tabellen- und Abbildungsverzeichnisse

7.1 Tabellen

Tabelle 1.1: Daten der Patienten und des kardiopulmonalen Bypasses.....	32
Tabelle 1.2: Operationsdaten	32
Tabelle 1.3: Perioperative Nierenfunktion anhand der Anzahl der pathologischen Urinalysen und anurischen Patienten (n = 37)	36
Tabelle 1.4: Bedingungen des kardiopulmonalen Bypasses	37
Tabelle 1.5: Korrelation der wichtigsten Einflußfaktoren der Blutviskosität bei Normothermie und Hypothermie	39
Tabelle 2.1: Operationen mit tiefem hypothermen Kreislaufstillstand (n = 7).....	43
Tabelle 2.2: Demographische und Operationsdaten.....	44
Tabelle 2.3: Nierenfunktion bei Patienten mit und ohne tiefem hypothermem Kreislaufstillstand ..	47

7.2 Abbildungen

Abbildung 1.1: Nierenfunktion während des kardiopulmonalen Bypasses.....	35
Abbildung 1.2: Hämorheologie während des kardiopulmonalen Bypasses	39
Abbildung 1.3: Korrelation von Blutviskosität bei hypothermer Perfusion und Albuminurie bei Reperfusion.....	40
Abbildung 1.4: Korrelation von Blutviskosität bei hypothermer Perfusion und N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase im Urin bei Reperfusion	41
Abbildung 2.1: Diurese und Kreatinin-Clearance bei Patienten mit und ohne tiefem hypothermem Kreislaufstillstand	45
Abbildung 2.2: Albumin und N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase im Urin bei Patienten mit und ohne Kreislaufstillstand	48

Literatur

1. Abbott, M. Congenital cardiac disease. In Osler W, ed. *Modern medicine* 4. Philadelphia, Lea & Febiger, 1927.
2. Abbott, M. *Atlas of congenital cardiac diseases*. New York, 1936.
3. Wen, SW, Liu S, Joseph KS, Rouleau J, Allen A. Patterns of infant mortality caused by major congenital anomalies. *Teratology* 2000, 61, 342-6.
4. Goh, TH. Common congenital heart defects. The value of early detection. *Aust Fam Physician* 2000, 29, 429-31, 434-5.
5. Gadow, EC, Otano L, Lippold SE. Congenital malformations. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996, 8, 412-6.
6. Fyler, D. Report of the New England Regional Infant Cardiac Programm. *Pediatrics* 1980, 65 (Suppl), 375-461.
7. Hoffman, JI, Christianson R. Congenital heart disease in a cohort of 19,502 births with long-term follow-up. *Am J Cardiol* 1978, 42, 641-7.
8. Mitchell, SC, Sellmann AH, Westphal MC, Park J. Etiologic correlates in a study of congenital heart disease in 56,109 births. 1971, 28, 653-657.
9. Ferencz, C, Rubin JD, McCarter RJ, Brenner JI, Neill CA, Perry LW, Hepner SI, Downing JW. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol* 1985, 121, 31-6.
10. Fixler, DE, Pastor P, Chamberlin M, Sigman E, Eifler CW. Trends in congenital heart disease in Dallas County births. 1971-1984. *Circulation* 1990, 81, 137-42.
11. Brenner, J, Berg K, Boughman J. Risk Factors for Congenital Cardiovascular Malformations: Back to the Future. In Gewitz M, ed. *Primary Pediatric Cardiology*. Armonk, New York, Futura Publishing Company, 1995, 1-23.
12. Hoffman, JI. Incidence of congenital heart disease: II. Prenatal incidence. *Pediatr Cardiol* 1995, 16, 155-65.
13. Dickinson, DF, Arnold R, Wilkinson JL. Congenital heart disease among 160 480 liveborn children in Liverpool 1960 to 1969. Implications for surgical treatment. 1981, 46, 55-62.
14. Gross, RE, Hubbard JP. Landmark article Feb 25, 1939: Surgical ligation of a patent ductus arteriosus. Report of first successful case. By Robert E. Gross and John P. Hubbard. 1984, 251, 1201-1202.

15. Blalock, A, Taussig HB. Landmark article May 19, 1945: The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. By Alfred Blalock and Helen B. Taussig. 1984, 251, 2123-2138.
16. Gibbon, JH, Jr. Development of the artificial heart and lung extracorporeal blood circuit. *Jama* 1968, 206, 1983-6.
17. Moller, JH, Kaplan EL. Forty years of cardiac disease in children. Progress and problems--first of three parts. *Minn Med* 1991, 74, 27-33.
18. Hansen, OK. [Pediatric heart surgery]. *Ugeskr Laeger* 1999, 161, 5156-60.
19. Heimansohn, DA, Turrentine MW, Kesler KA, King H, Brown JW. New trends in the management of congenital heart disease. *World J Surg* 1993, 17, 356-62.
20. Higgins, SS, Reid A. Common congenital heart defects. Long-term follow-up. *Nurs Clin North Am* 1994, 29, 233-48.
21. Meberg, A, Otterstad JE, Froland G, Hals J, Sorland SJ. Early clinical screening of neonates for congenital heart defects: the cases we miss. *Cardiol Young* 1999, 9, 169-74.
22. Thaulow, E, Lindberg H, Norgard G, Lunde P, Hals J. [Long-term follow-up of patients with congenital heart defects]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000, 120, 684-6.
23. Armstrong, BE. Congenital cardiovascular disease and cardiac surgery in childhood: Part 2. Acyanotic congenital heart defects and interventional techniques. *Curr Opin Cardiol* 1995, 10, 68-77.
24. Carrel, T. [Surgery in congenital heart defects: current developments and a few case examples]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997, 86, 704-9.
25. Armstrong, BE. Congenital cardiovascular disease and cardiac surgery in childhood: Part 1. Cyanotic congenital heart defects. *Curr Opin Cardiol* 1995, 10, 58-67.
26. Mayer, JE, Jr. Pediatric cardiac surgery. *Curr Opin Cardiol* 1991, 6, 119-38.
27. Suen, WS, Mok CK, Chiu SW, Cheung KL, Lee WT, Cheung D, Das SR, He GW. Risk factors for development of acute renal failure (ARF) requiring dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Angiology* 1998, 49, 789-800.
28. Stapleton, FB, Jones DP, Green RS. Acute renal failure in neonates: incidence, etiology and outcome. *Pediatr Nephrol* 1987, 1, 314-20.
29. Moghal, NE, Brocklebank JT, Meadow SR. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. *Clin Nephrol* 1998, 49, 91-5.

30. Corwin, HL, Sprague SM, DeLaria GA, Norusis MJ. Acute renal failure associated with cardiac operations. A case-control study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989, 98, 1107-12.
31. Mangano, CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998, 128, 194-203.
32. Conlon, PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, Landolfo K. Acute renal failure following cardiac surgery [see comments]. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14, 1158-62.
33. Ostermann, ME, Taube D, Morgan CJ, Evans TW. Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: a changing picture [In Process Citation]. *Intensive Care Med* 2000, 26, 565-71.
34. Frost, L, Pedersen RS, Lund O, Hansen OK, Hansen HE. Prognosis and risk factors in acute, dialysis-requiring renal failure after open-heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1991, 25, 161-6.
35. Abel, RM, Buckley MJ, Austen WG, Barnett GO, Beck CH, Jr., Fischer JE. Etiology, incidence, and prognosis of renal failure following cardiac operations. Results of a prospective analysis of 500 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976, 71, 323-33.
36. Andersson, LG, Ekroth R, Bratteby LE, Hallhagen S, Wesslen O. Acute renal failure after coronary surgery--a study of incidence and risk factors in 2009 consecutive patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993, 41, 237-41.
37. Baudouin, SV, Wiggins J, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Continuous veno-venous haemofiltration following cardio-pulmonary bypass. Indications and outcome in 35 patients [see comments]. *Intensive Care Med* 1993, 19, 290-3.
38. Canver, CC, Heisey DM, Nichols RD. Acute renal failure requiring hemodialysis immediately after heart transplantation portends a poor outcome. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2000, 41, 203-6.
39. Chertow, GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998, 104, 343-8.
40. Doberneck, R, Reiser M, Lillehei C. Acute renal failure after open-heart surgery utilizing extracorporeal circulation and total body perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1962, 43, 441-452.

41. Gailiunas, P, Jr., Chawla R, Lazarus JM, Cohn L, Sanders J, Merrill JP. Acute renal failure following cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980, 79, 241-3.
42. Hilberman, M, Myers BD, Carrie BJ, Derby G, Jamison RL, Stinson EB. Acute renal failure following cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979, 77, 880-8.
43. Mangos, GJ, Brown MA, Chan WY, Horton D, Trew P, Whitworth JA. Acute renal failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk factors [see comments]. *Aust N Z J Med* 1995, 25, 284-9.
44. Zanardo, G, Michielon P, Paccagnella A, Rosi P, Calo M, Salandin V, Da Ros A, Michieletto F, Simini G. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994, 107, 1489-95.
45. Krian, A, Grabensee B, Korfer R, Rumpf P, Wittenhagen D, Zumfelde L, Bircks W. [Experiences in the treatment of acute renal failure following cardiovascular surgery (author's transl)]. *Thoraxchir Vask Chir* 1975, 23, 403-7.
46. Asfour, B, Bruker B, Kehl HG, Frund S, Scheld HH. Renal insufficiency in neonates after cardiac surgery. *Clin Nephrol* 1996, 46, 59-63.
47. Picca, S, Principato F, Mazzera E, Corona R, Ferrigno L, Marcelletti C, Rizzoni G. Risks of acute renal failure after cardiopulmonary bypass surgery in children: a retrospective 10-year case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10, 630-6.
48. Bhat, JG, Gluck MC, Lowenstein J, Baldwin DS. Renal failure after open heart surgery. *Ann Intern Med* 1976, 84, 677-82.
49. Chesney, RW, Kaplan BS, Freedom RM, Haller JA, Drummond KN. Acute renal failure: an important complication of cardiac surgery in infants. *J Pediatr* 1975, 87, 381-8.
50. Rigden, SP, Barratt TM, Dillon MJ, De Leval M, Stark J. Acute renal failure complicating cardiopulmonary bypass surgery. *Arch Dis Child* 1982, 57, 425-30.
51. Bouchier-Hayes, D, Fitzpatrick J. Local consequences of reperfusion in the kidney. In Grace P, Mathie R, eds. *Ischaemia-Reperfusion Injury* 1. Oxford, Blackwell Science Ltd, 1999, 71-81.

52. Moran, K, Mulhall J, Kelly D, Sheehan S, Dowsett J, Dervan P, Fitzpatrick JM. Morphological changes and alterations in regional intrarenal blood flow induced by graded renal ischemia. *J Urol* 1992, 148, 463-6.
53. Moody, TE, Vaughan ED, Jr., Wyker AT, Gillenwater JY. The role of intrarenal angiotensin II in the hemodynamic response to unilateral obstructive uropathy. *Invest Urol* 1977, 14, 390-7.
54. McDougal, WS. Renal perfusion/reperfusion injuries. *J Urol* 1988, 140, 1325-30.
55. Navar, LG, Rosivall L. Contribution of the renin-angiotensin system to the control of intrarenal hemodynamics. *Kidney Int* 1984, 25, 857-68.
56. Blantz, RC, Konnen KS, Tucker BJ. Angiotensin II effects upon the glomerular microcirculation and ultrafiltration coefficient of the rat. *J Clin Invest* 1976, 57, 419-34.
57. Arendshorst, WJ, Finn WF, Gottschalk CW. Autoregulation of blood flow in the rat kidney. *Am J Physiol* 1975, 228, 127-33.
58. Hentschel, R, Lodige B, Bulla M. Renal insufficiency in the neonatal period. *Clin Nephrol* 1996, 46, 54-8.
59. Alejandro, V, Scandling JD, Jr., Sibley RK, Dafoe D, Alfrey E, Deen W, Myers BD. Mechanisms of filtration failure during postischemic injury of the human kidney. A study of the reperfused renal allograft. *J Clin Invest* 1995, 95, 820-31.
60. Agrawal, M, Swartz R. Acute renal failure. *Am Fam Physician* 2000, 61, 2077-88.
61. Lange, HW, Aeppli DM, Brown DC. Survival of patients with acute renal failure requiring dialysis after open heart surgery: early prognostic indicators. *Am Heart J* 1987, 113, 1138-43.
62. John, EG, Levitsky S, Hastreiter AR. Management of acute renal failure complicating cardiac surgery in infants and children. *Crit Care Med* 1980, 8, 562-9.
63. Dittrich, S, Dahnert I, Vogel M, Stiller B, Haas NA, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. Peritoneal dialysis after infant open heart surgery: observations in 27 patients. *Ann Thorac Surg* 1999, 68, 160-3.
64. Clancy, RR, McGaurn SA, Wernovsky G, Spray TL, Norwood WI, Jacobs ML, Murphy JD, Gaynor JW, Goin JE. Preoperative risk-of-death prediction model in heart surgery with deep hypothermic circulatory arrest in the neonate. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000, 119, 347-357.

-
65. Hanson, J, Loftness S, Clarke D, Campbell D. Peritoneal dialysis following open heart surgery in children. *Pediatr Cardiol* 1989, 10, 125-8.
 66. Fawer, CL, Torrado A, Guignard JP. Maturation of renal function in full-term and premature neonates. *Helv Paediatr Acta* 1979, 34, 11-21.
 67. Blackburn, ST. Renal function in the neonate. *J Perinat Neonatal Nurs* 1994, 8, 37-47.
 68. Leurs, PB, Mulder AW, Fiers HA, Hoorntje SJ. Acute renal failure after cardiovascular surgery. Current concepts in pathophysiology, prevention and treatment. *Eur Heart J* 1989, 10 Suppl H, 38-42.
 69. Carraro, M, Malalan F, Antonione R, Stacul F, Cova M, Petz S, Assante M, Grynne B, Haider T, Palma LD, Faccini L. Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial. *Eur Radiol* 1998, 8, 144-7.
 70. Solomon, R. Radiocontrast-induced nephropathy. *Semin Nephrol* 1998, 18, 551-7.
 71. Friedrichsohn, CB, Riegel W, Kohler H. [What is reliable in prevention of contrast medium-induced nephropathy?]. *Med Klin* 1997, 92, 329-34.
 72. Dittrich, S, Kurschat K, Dahnert I, Vogel M, Muller C, Lange PE. Cyanotic nephropathy and use of non-ionic contrast agents during cardiac catheterization in patients with cyanotic congenital heart disease. *Cardiol Young* 2000, 10, 8-14.
 73. Rudnick, MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB, VanFossen DB. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995, 47, 254-61.
 74. Mendoza, SA. Nephrotoxic drugs. *Pediatr Nephrol* 1988, 2, 466-76.
 75. Abuelo, JG. Renal failure caused by chemicals, foods, plants, animal venoms, and misuse of drugs. An overview [see comments]. *Arch Intern Med* 1990, 150, 505-10.
 76. Rigden, SP, Barratt TM, Dillon MJ, Kind PR, de Leval M, Stark J. Renal function following cardiopulmonary bypass surgery in children: a randomized comparison of the effects of gentamicin and cloxacillin with cephalothin. *Clin Nephrol* 1983, 19, 228-31.
 77. Alwaidh, MH, Cooke RW, Judd BA. Renal blood flow velocity in acute renal failure following cardiopulmonary bypass surgery. *Acta Paediatr* 1998, 87, 644-9.

78. Ranucci, M, Pavesi M, Mazza E, Bertucci C, Frigiola A, Menicanti L, Ditta A, Boncilli A, Conti D. Risk factors for renal dysfunction after coronary surgery: the role of cardiopulmonary bypass technique. *Perfusion* 1994, 9, 319-26.
79. Cerny, A. [Side effects and consequences of frequently used antibiotics in clinical practice]. *Schweiz Med Wochenschr* 1996, 126, 528-34.
80. Morita, K, Otsuka F, Ogura T, Takeuchi M, Mizobuchi S, Yamauchi T, Makino H, Hirakawa M. Sevoflurane anaesthesia causes a transient decrease in aquaporin-2 and impairment of urine concentration. *Br J Anaesth* 1999, 83, 734-9.
81. Burchardi, H, Kaczmarczyk G. The effect of anaesthesia on renal function. *Eur J Anaesthesiol* 1994, 11, 163-8.
82. Groves, ND, Leach KG, Rosen M. Effects of halothane, enflurane and isoflurane anaesthesia on renal plasma flow. *Br J Anaesth* 1990, 65, 796-800.
83. Greenberg, A. Diuretic complications. *Am J Med Sci* 2000, 319, 10-24.
84. Bokesch, PM, Kapural MB, Mossad EB, Cavaglia M, Appachi E, Drummond-Webb JJ, Mee RB. Do peritoneal catheters remove pro-inflammatory cytokines after cardiopulmonary bypass in neonates? *Ann Thorac Surg* 2000, 70, 639-43.
85. Wan, S, Yim AP, Arifi AA, Lee TW, Huynh CH, DeSmet JM, LeClerc JL, Vincent JL. Can cardioplegia management influence cytokine responses during clinical cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1999, 5, 81-5.
86. Wang, W, Huang HM, Zhu DM, Chen H, Su ZK, Ding WX. Modified ultrafiltration in paediatric cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1998, 13, 304-10.
87. Watanabe, T, Sakai Y, Mayumi T, Shimomura T, Song MH, Tajima K, Suenaga Y, Kawaradani Y, Saito Y, Yamada T. Effect of ultrafiltration during cardiopulmonary bypass for pediatric cardiac surgery. *Artif Organs* 1998, 22, 1052-5.
88. Millar, AB, Armstrong L, van der Linden J, Moat N, Ekroth R, Westwick J, Scallan M, Lincoln C. Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993, 56, 1499-502.
89. Eising, GP, Schad H, Heimisch W, Gippner-Steppert C, Jochum M, Braun SL, Mendler N, Meisner H, Lange R. Effect of cardiopulmonary bypass and hemofiltration on plasma cytokines and protein leakage in pigs [In Process Citation]. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000, 48, 86-92.
90. Baufreton, C, Intrator L, Jansen PG, te Velthuis H, Le Besnerais P, Vonk A, Farcet JP, Wildevuur CR, Loisanse DY. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass using roller or centrifugal pumps. *Ann Thorac Surg* 1999, 67, 972-7.

91. Tonnesen, E, Christensen VB, Toft P. The role of cytokines in cardiac surgery. *Int J Cardiol* 1996, 53 Suppl, S1-10.
92. Persson, PB. Physiological regulation of renal blood flow and glomerular filtration rate by the endothelium and smooth muscle. *Blood Purif* 1997, 15, 219-27.
93. Simpson, LO, Shand BI, Olds RJ. A reappraisal of the influence of blood rheology on glomerular filtration and its role in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *J Diabet Complications* 1987, 1, 137-44.
94. Schneider, R, Kutzim P. [Hemodilution]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1988, 56, 361-72.
95. Sumpio, BE, Upchurch GR, Johnson G, Jr. The influence of perfusate viscosity, RBC deformability and drag on the function of an isolated perfused rat kidney. *J Surg Res* 1989, 46, 4-8.
96. Agarwal, JB, Paltoo R, Palmer WH. Relative viscosity of blood at varying hematocrits in pulmonary circulation. *J Appl Physiol* 1970, 29, 866-71.
97. Dittrich, S, Schuth A, Aurich H, vonLoeper J, Grosse-Siestrup C, Lange PE. Haemodilution improves organ function during normothermic cardiopulmonary bypass: investigations in isolated perfused pig kidneys. *Perfusion* 2000, 15, 225-9.
98. Cook, DJ, Orszulak TA, Daly RC. Minimum hematocrit at differing cardiopulmonary bypass temperatures in dogs. *Circulation* 1998, 98, II170-4; discussion II175.
99. Liam, BL, Ploch W, Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC. Hemodilution and whole body oxygen balance during normothermic cardiopulmonary bypass in dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998, 115, 1203-8.
100. Cook, DJ, Orszulak TA, Daly RC, MacVeigh I. Minimum hematocrit for normothermic cardiopulmonary bypass in dogs. *Circulation* 1997, 96, II-200-4.
101. Hall, TS. The pathophysiology of cardiopulmonary bypass. The risks and benefits of hemodilution. *Chest* 1995, 107, 1125-33.
102. Taguchi, K, Sasaki N, Matsuura Y, Yoshizaki E, Tamura M, Uemura R. Clinical experiences with hemodilution in total cardiopulmonary bypass: an analysis of 650 patients. *Surgery* 1968, 63, 252-60.

103. Klovekorn, WP. Myocardial oxygen supply in hemodilution in patients with healthy hearts and heart surgery patients. *Infusionstherapie* 1990, 17 Suppl 2, 24-7.
104. Gaynor, J, Kern F, Greeley W, Ungerleider R. Managment of cardiopulmonary bypass in infants and children. In Baue A, Geha A, Laks H, Hammond G, Naunheim K, eds. *Glenn's thoracic and cardiovascular surgery* 2. London, Prentice-Hall International Inc., 1996, 1023-1034.
105. Moore, FD, Jr., Warner KG, Assousa S, Valeri CR, Khuri SF. The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass. Attenuation by hypothermia, heparin, and hemodilution. *Ann Surg* 1988, 208, 95-103.
106. Utley, JR, Wachtel C, Cain RB, Spaw EA, Collins JC, Stephens DB. Effects of hypothermia, hemodilution, and pump oxygenation on organ water content, blood flow and oxygen delivery, and renal function. *Ann Thorac Surg* 1981, 31, 121-33.
107. Garcia, DL, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Anemia lessens and its prevention with recombinant human erythropoietin worsens glomerular injury and hypertension in rats with reduced renal mass. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988, 85, 6142-6.
108. Remuzzi, A, Puntorieri S, Brugnetti B, Bertani T, Remuzzi G. Renoprotective effect of low iron diet and its consequence on glomerular hemodynamics. *Kidney Int* 1991, 39, 647-52.
109. Undar, A, Henderson N, Thurston GB, Masai T, Beyer EA, Frazier OH, Fraser CD, Jr. The effects of pulsatile versus nonpulsatile perfusion on blood viscoelasticity before and after deep hypothermic circulatory arrest in a neonatal piglet model. *Artif Organs* 1999, 23, 717-21.
110. Doi, K, Rikitake K, Naito K, Norita H, Natsuaki M, Ito T. [A report of 4 cases of aortic operation using open proximal anastomosis under the hypothermic circulatory arrest and left lateral exposure]. *Kyobu Geka* 1999, 52, 751-5.
111. Sekela, ME, Young JB, Short HD, Whisennand HH, Noon GP. Multi-organ procurement utilizing cardiopulmonary bypass and profound hypothermic circulatory arrest. *Clin Transplant* 1991, 5, 318-21.
112. Ehrlich, M, Grabenwoger M, Luckner D, Cartes-Zumelzu F, Simon P, Laufer G, Wolner E, Havel M. The use of profound hypothermia and circulatory arrest in operations on the thoracic aorta. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997, 11, 176-81.

113. Ehrlich, M, Grabenwoger M, Luckner D, Simon P, Laufer G, Wolner E, Havel M. Operative management of aortic arch aneurysm using profound hypothermia and circulatory arrest. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1996, 37, 63-4.
114. Tlaskal, T, Chaloupecky V, Marek J, Hucin B, Kostelka M, Tax P, Kucera V, Janousek J, Skovranek J, Reich O. Primary repair of interrupted aortic arch and associated heart lesions in newborns. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1997, 38, 113-8.
115. Newburger, JW, Jonas RA, Wernovsky G, Wypij D, Hickey PR, Kuban KC, Farrell DM, Holmes GL, Helmers SL, Constantinou J, et al. A comparison of the perioperative neurologic effects of hypothermic circulatory arrest versus low-flow cardiopulmonary bypass in infant heart surgery [see comments]. *N Engl J Med* 1993, 329, 1057-64.
116. Eke, CC, Gundry SR, Baum MF, Chinnock RE, Razzouk AJ, Bailey LL. Neurologic sequelae of deep hypothermic circulatory arrest in cardiac transplant infants [see comments]. *Ann Thorac Surg* 1996, 61, 783-8.
117. Hickey, PR. Neurologic sequelae associated with deep hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1998, 65, S65-9; discussion S69-70, S74-6.
118. Oates, RK, Simpson JM, Turnbull JA, Cartmill TB. The relationship between intelligence and duration of circulatory arrest with deep hypothermia [see comments]. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995, 110, 786-92.
119. Bigelow, WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia. It's possible role in cardiac surgery. *Annals of Surgery* 1950, 132, 849-866.
120. Melrose, DG, Dieger DB, Bentall HH, Belzer FO. Elective cardiac arrest: preliminary communications. *Lancet* 1955, 2, 21-22.
121. Amrani, M, Yacoub MH, Royston D. Myocardial protection for cardiac surgery: classical views and new trends. *Int Anesthesiol Clin* 1999, 37, 39-53.
122. Elliott, MJ, Hamilton JR. Perfusion for paediatric open-heart surgery. *Perfusion* 1990, 5, 1-8.
123. Dittrich, S, Haas NA, Buhner C, Muller C, Dahnert I, Lange PE. Renal impairment in patients with long-standing cyanotic congenital heart disease. *Acta Paediatr* 1998, 87, 949-54.
124. Ehrlich, JH, Kirschstein M, Kehring N, Wurster U, Volkmann A, Kulpmann WR. [Proteinuria and enzymuria as leading symptoms of renal and extrarenal diseases in childhood]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1993, 141, 59-69.

125. Ernst, E, Eisenberg J, Matrai A. "Normal" values in hemorrheology. *Haematologica* 1986, 71, 195-9.
126. Schmid-Schönbein, H, Malotta H, Striesow F. Erythrocyte aggregation: causes, consequences and methods of assessment. *Tijdschr NVKC* 1990, 15, 88-97.
127. Lodge, AJ, Undar A, Daggett CW, Runge TM, Calhoon JH, Ungerleider RM. Regional blood flow during pulsatile cardiopulmonary bypass and after circulatory arrest in an infant model. *Ann Thorac Surg* 1997, 63, 1243-50.
128. Pathi, VL, Morrison J, MacPhaden A, Martin W, McQuiston AM, Wheatley DJ. Alterations in renal microcirculation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998, 65, 993-8.
129. Griep, RB, Ergin MA, Lansman SL, Galla JD, Pogo G. The physiology of hypothermic circulatory arrest. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1991, 3, 188-93.
130. Dittrich, S, Kurschat K, Dahnert I, Vogel M, Muller C, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. Renal function after cardiopulmonary bypass surgery in cyanotic congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2000, 73, 173-9.
131. Sungurtekin, H, Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC, Mullany CJ. Cerebral response to hemodilution during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults. *Anesth Analg* 1999, 89, 1078-83.
132. Gruber, EM, Jonas RA, Newburger JW, Zurakowski D, Hansen DD, Laussen PC. The effect of hematocrit on cerebral blood flow velocity in neonates and infants undergoing deep hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1999, 89, 322-7.
133. Shin'oka, T, Shum-Tim D, Jonas RA, Lidov HG, Laussen PC, Miura T, du Plessis A. Higher hematocrit improves cerebral outcome after deep hypothermic circulatory arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996, 112, 1610-20; discussion 1620-1.
134. Shin'oka, T, Shum-Tim D, Laussen PC, Zinkovsky SM, Lidov HG, du Plessis A, Jonas RA. Effects of oncotic pressure and hematocrit on outcome after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1998, 65, 155-64.
135. Ling, IS, Wang CF, Lee CL, Liu CG, Lee YT, Wu JL. [Changes of blood viscosity in patients undergoing cardiac surgery during cardiopulmonary bypass]. *Ma Tsui Hsueh Tsa Chi* 1992, 30, 153-7.
136. Merunko, AA, Shipulin VM, Korbut AA, Pak VA, Podoksenov Iu K. [The effect of hemodilution on the indices of aerobic metabolism and water metabolism in children with congenital heart defects operated on under artificial circulation]. *Anesteziol Reanimatol* 1998, 38-41.

- 137. Fan, FC, Chen RY, Schuessler GB, Chien S. Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog. *Am J Physiol* 1980, 238, H545-22.
- 138. Krull, F, Ziemer G, Luhmer I, Ehrich JH, Galaske RG, Kallfelz HC. [Surgery of congenital heart defects in deep hypothermic cardiovascular arrest: postoperative renal function]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1988, 136, 745-50.
- 139. Dittrich, S, Vogel M, Daehnert I, Haas NA, Alexi-Meskishvili V, Lange PE. Acute hemodynamic effects of post cardiectomy peritoneal dialysis in neonates and infants. *Intensive Care Med* 2000, 26, 101-104.
- 140. Rittenhouse, EA, Mohri H, Reichenbach DD, Merendino KA. Morphological alterations in vital organs after prolonged cardiac arrest at low body temperature. *Ann Thorac Surg* 1972, 13, 564-74.
- 141. Ward, JP. Determination of the Optimum temperature for regional renal hypothermia during temporary renal ischaemia. *Br J Urol* 1975, 47, 17-24.

Lebenslauf

Name: Max Priesemann

Geburtsdatum: 05.01.1972

Geburtsort: Schwerin

Schule:

9/1978 - 8/1988 Polytechnische Oberschule "Willi Bredel" Schwerin
Abschluß 10. Klasse

9/1988 - 8/1990 Erweiterte Oberschule "Johann W. v. Goethe" Schwerin
Hochschulreife

Zivildienst:

9/1990 - 8/1991 Volkssolidarität e.V. Schwerin

Ausbildung:

9/1991 - 3/1992 Berufliche Schule am Klinikum Schwerin
Krankenpflege ohne Abschluß

Studium:

4/1992 - 9/1995 Freie Universität Berlin
Humanmedizin

10/1995 – 9/2000 Humboldt Universität Berlin
Humanmedizin

6/2000 3. Staatsexamen

Erklärung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Dissertation selbständig und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfaßt zu haben, daß die vorliegende Dissertation auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die dafür benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den 27.02.2001

.....

Max Priesemann

Herr
Max Priesemann
Schröderstr. 12 / 2
10115 Berlin
max.priesemann@gmx.net

Frau Knop
Promotionsbüro
Campus Charité Wedding – Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Berlin, den 27.02.2001

Betr.: Antrag auf Eröffnung eines Promotionsverfahrens

Sehr geehrte Damen und Herren,

hiermit beantrage ich die Eröffnung eines Promotionsverfahrens zum Erwerb des akademischen Grades Dr. med. mit der von mir verfaßten Dissertationsschrift zum Thema: „Einfluß der Blutviskosität am kardiopulmonalen Bypass und des Kreislaufstillstandes auf die Nierenfunktion bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern mit angeborenen Herzfehlern“.

Alle erforderlichen Unterlagen liegen diesem Antrag bei.

Hochachtungsvoll